

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



RECEIVED

JUL 23 2003

TECH CENTER 1600/2900

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of

Yuji ISHIHARA et al.

Serial No. 10/030,332

Group Art Unit: 1625

Filed February 15, 2002

For: CYCLIC AMIDE COMPOUNDS, THEIR PRODUCTION AND USE

TRANSLATOR'S DECLARATION

Honorable Commissioner of Patents and Trademarks

Washington, D.C. 20231

Sir:

I, Ritsuko Arimura, declare:

That I am well acquainted with both the Japanese and English languages;

That the attached document represents a true English translation of Japanese Patent Application No. 11-122549; and

That I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signed this *2nd* day of *July*, 2003.

*Ritsuko Arimura*

Ritsuko Arimura

(Translation)

**PATENT OFFICE**

**JAPANESE GOVERNMENT**

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application : April 28, 1999

Application Number : 122549/1999

Applicant(s): Takeda Chemical Industries, Ltd.

Commissioner, Patent Office

【Document】 Petition for Patent  
【Reference Number】 A99070  
【Submission Date】 April 28, 1999  
【To】 Commissioner of the Patent Office  
【International Classification】 C07D233/02  
C07D233/20  
【Title of the Invention】 Cyclic Amide Compounds, Their  
Production and Use  
【Number of Claims】 16  
【Inventor】  
    【Address】 3-8, Yamada 3-chome, Itami-shi,  
                Hyogo, Japan  
    【Name】 Yuji ISHIHARA  
【Inventor】  
    【Address】 3-29-302, Nagarahigashi 2-chome, Kita-ku,  
                Osaka-shi, Osaka, Japan  
    【Name】 Shinichi IMAMURA  
【Inventor】  
    【Address】 10-17, Nakasakurazuka 1-chome,  
                Toyonaka-shi, Osaka, Japan  
    【Name】 Shohei HASHIGUCHI  
【Inventor】  
    【Address】 54-16, Daiwanishi 1-chome, Kawanishi-shi,  
                Hyogo, Japan  
    【Name】 Osamu, NISHIMURA  
【Inventor】  
    【Address】 2-15-203, Taishomachi, Ibaraki-shi,  
                Osaka, Japan  
    【Name】 Naoyuki KANZAKI  
【Inventor】  
    【Address】 54-19, Kotokujidai 3-chome, Kagoshima-shi,  
                Kagoshima, Japan  
    【Name】 Masanori BABA  
【Applicant】  
    【Identification Number】 000002934  
    【Name】 Takeda Chemical Industries, Ltd.  
【Agent】  
    【Identification Number】 100073955  
    【Patent Attorney】  
    【Name】 Tadao ASAHINA  
【Elected Attorney】  
    【Identification Number】 100110456  
    【Patent Attorney】  
    【Name】 Tsutomu UCHIYAMA

**[Official Fee]**

**[Deposit Ledger Number]** 005142

**[Payment Amount]** ¥21000

**[List of the Annexed Documents]**

**[Document]** Specification One copy

**[Document]** Abstract One copy

**[Number of General Power of Attorney]** 9000053

**[Number of General Power of Attorney]** 9721047

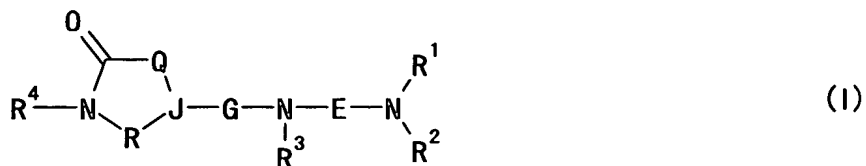
**[Proof]** Requested

【Document】 Specification

【Title of the Invention】 cyclic amide compounds, their  
production and use

【What is Claimed is】

5 【Claim 1】 A compound of the formula:



wherein

R<sup>1</sup> is a hydrocarbon group;

R<sup>2</sup> is a hydrocarbon group having 2 or more carbon  
10 atoms, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may in combination form,  
together with an adjacent nitrogen atom, a ring  
optionally having a substituent or substituents;

R<sup>3</sup> is a hydrocarbon group optionally having a substituent  
or substituents or a heterocyclic group optionally  
15 having a substituent or substituents;

R<sup>4</sup> is a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally  
having a substituent or substituents or a heterocyclic  
group optionally having a substituent or substituents;

E is a divalent chain hydrocarbon group optionally having  
20 a substituent or substituents other than an oxo group;

G is CO or SO<sub>2</sub>;

J is a nitrogen atom or a methine group optionally having  
a substituent or substituents; and

Q and R are each a bond or a divalent chain C<sub>1-3</sub> hydrocarbon  
25 group optionally having a substituent or  
substituents,

or a salt thereof.

【Claim 2】 The compound of claim 1, wherein R<sup>1</sup> is a C<sub>1-6</sub> alkyl  
group or a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group; R<sup>2</sup> is a C<sub>2-6</sub> alkyl group or a  
30 C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in combination form,  
together with an adjacent nitrogen atom, a ring optionally

having a substituent or substituents;  $R^3$  is a  $C_{1-6}$  alkyl group optionally having a substituent or substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group optionally having a substituent or substituents, an aryl group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  $R^4$  is a hydrogen atom, alkyl group optionally having a substituent or substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group optionally having a substituent or substituents, an aryl group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents; E is a  $C_{2-5}$  alkylene group optionally having a substituent or substituents other than oxo group; G is CO or  $SO_2$ ; J is a nitrogen atom or a methine group optionally having a substituent or substituents; and Q and R are each a bond or a  $C_{1-3}$  alkylene group optionally having a substituent or substituents.

[Claim 3] The compound of claim 1, wherein  $-N(R^1)R^2$  is a 1-piperidino group optionally having a substituent or substituents, E is a trimethylene group,  $R^3$  is a phenyl group optionally having a substituent or substituents, G is CO, J is CH, and Q and R are each a methylene group.

[Claim 4] A prodrug of the compound of claim 1.

[Claim 5] A pharmaceutical composition containing the compound of claim 1 or a prodrug thereof.

[Claim 6] The composition of claim 5, which is a chemokine receptor antagonist.

[Claim 7] The composition of claim 5, which is a CCR5 antagonist.

[Claim 8] The composition of claim 5, which is an agent for the prophylaxis or treatment of HIV infectious diseases.

[Claim 9] The composition of claim 5, which is an agent for the prophylaxis or treatment of AIDS.

[Claim 10] The composition of claim 5, which is an agent for suppressing the progress of a disease state of AIDS.





J is a nitrogen atom or a methine group optionally having a substituent or substituents; and

Q and R are each a bond or a divalent chain C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group optionally having a substituent or

5 substituents,

or a salt thereof, which method comprises reacting a compound of the formula:

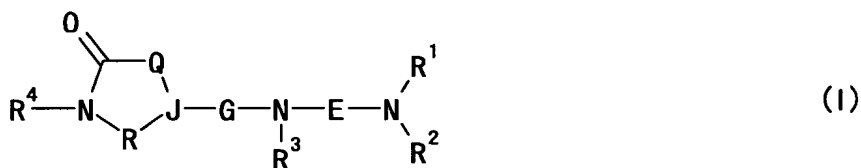


wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, and  
10 a compound of the formula:



wherein R<sup>5</sup> is a carboxy group or a sulfonic acid group, a salt thereof or a reactive derivative thereof, and other symbols are as defined above, or a salt thereof.

15 **【Claim 16】** A method for producing a compound of the formula:



wherein

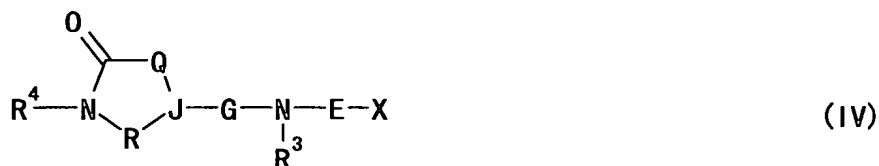
R<sup>1</sup> is a hydrocarbon group;

R<sup>2</sup> is a hydrocarbon group having 2 or more carbon  
20 atoms, or R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may in combination form,  
together with an adjacent nitrogen atom, a ring  
optionally having a substituent or substituents;

R<sup>3</sup> is a hydrocarbon group optionally having a substituent  
or substituents or a heterocyclic group optionally  
25 having a substituent or substituents;

R<sup>4</sup> is a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally

having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  
 E is a divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents other than an oxo group;  
 5 G is CO or SO<sub>2</sub>;  
 J is a nitrogen atom or a methine group optionally having a substituent or substituents; and  
 Q and R are each a bond or a divalent chain C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group optionally having a substituent or  
 10 substituents,  
 or a salt thereof, which method comprises reacting, in the presence of a base, a compound of the formula:



wherein X is a leaving group, and other symbols are as defined  
 15 above, or a salt thereof and a compound of the formula:



wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof.

#### 【Detailed Description of the Invention】

##### 【Technical Field to which the Invention Pertains】

20 The present invention relates to cyclic amide compounds, which are useful for the treatment of acquired immunodeficiency syndrome, and their production and use.

##### 【Prior Art】

HIV (human immunodeficiency virus) protease inhibitors  
 25 have been developed in recent years for the treatment of AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), and use of the protease inhibitors in combination with two conventional HIV reverse transcriptase inhibitors has provided dramatic progress in the treatment of AIDS. However, it is not sufficient for the

eradication of AIDS, and the development of new anti-AIDS drugs having different activities and mechanisms are therefore required.

CD4 has long been known as a receptor from which HIV  
5 invades a target cell. Recently, CCR5 has been discovered as a second receptor of macrophage-tropic HIV and CXCR4 has been discovered as a second receptor for T-cell tropic HIV. These are G protein-coupled chemokine receptors having seven transmembrane domains. These chemokine receptors are thought  
10 to play an essential role in establishment and spread of HIV infection. In fact, it is reported that a person who is resistant to HIV infection in spite of several exposures retains mutation of homo deletion of CCR5 gene. Therefore, a CCR5 antagonist is expected to be a new anti-HIV drug.

15 As chemokine receptor antagonists, at present, there are known aromatic urea derivatives (J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), benzodiazepine derivatives (Japanese unexamined patent publication No.9-249570), cyclam derivatives (Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), spiro piperidine derivatives  
20 (WO98/25604,25605,), acridine derivatives (WO98/30218), xanthene derivatives (WO98/04554), haloperidol derivatives (J.Biol.Chem.,1998,273,15687-15692., WO98/24325, 02151.), benzazocine-type compound (Japanese unexamined patent publication No.9-25572), benzimidazole derivatives (WO98/06703),  
25 piperazine and diazepine derivatives (WO97/44329), 3-di-substituted piperidine derivatives (Japanese unexamined patent publication No.9-249566), 4-substituted piperidine derivatives (WO99/04794), substituted pyrrolidine derivatives (WO99/09984), etc. However, so far, there has been no report that a CCR5  
30 antagonist is developed as a therapeutic agent of AIDS.

Of the cyclic compounds containing a heteroatom and with regard to the physiological activity of pyrrolidinone derivatives, a structure wherein  $m=1$ ,  $n=1$ ,  $J=CH$ ,  $G=CO$ ,  $R^3=H$ , which is an analog compound, was reported to have a plant

growth controlling or herbicide activity some time ago (JP-A-51-125745), an analgesic, antiinflammatory activity (Chim. Ther., 1972, 7, 398-403) and the like. However, there is not any report on a chemokine receptor antagonistic activity or a  
5 description of the present compound wherein  $R^3 \neq H$ .

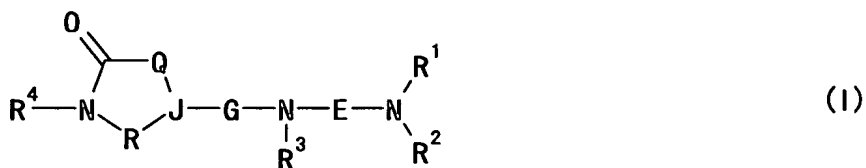
In order to explore an anti-AIDS agent based on the CCR5 antagonistic activity, a CCR5-expressing cell line need to be obtained by cloning CCR5 gene from a cDNA library derived from human tissues, ligating the CCR5 gene with an expression vector  
10 for animal cell and introducing the vector to an animal cell. Then, a compound that strongly inhibits binding of a CC chemokine RANTES, which is a natural ligand, to the CCR5 should be screened using the transformed cell line. However, there have been no reports on a compound having low molecular weight  
15 that shows such antagonistic activity.

[Means for solving the problems]

The present inventors diligently made extensive studies on compounds having CCR5 antagonistic activity and, as a result, they found that a compound shown by the formula (I) or a salt  
20 thereof shows superior CCR5 antagonistic activity and is useful as an agent for the prophylaxis or treatment of HIV infection of human peripheral blood mononuclear cells (especially AIDS), and also that the compound has superior absorbability when orally administered. Based on the finding, the present  
25 invention was accomplished.

Accordingly, the present invention provides the following.

(1) A compound of the formula:



30 wherein

$R^1$  is a hydrocarbon group;

$R^2$  is a hydrocarbon group having 2 or more carbon atoms, or  $R^1$  and  $R^2$  may in combination form, together with an adjacent nitrogen atom, a ring optionally having a substituent or substituents;  
 5  $R^3$  is a hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  
 $R^4$  is a hydrogen atom, a hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  
 10  $E$  is a divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents other than an oxo group;  
 $G$  is CO or SO<sub>2</sub>;  
 $J$  is a nitrogen atom or a methine group optionally having  
 15 a substituent or substituents; and  
 $Q$  and  $R$  are each a bond or a divalent chain C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents, or a salt thereof.

(2) The compound of (1) above, wherein  $R^1$  is a C<sub>1-6</sub> alkyl group or a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group;  $R^2$  is a C<sub>2-6</sub> alkyl group or a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, or  $R^1$  and  $R^2$  in combination form, together with an adjacent nitrogen atom, a ring optionally having a substituent or substituents;  $R^3$  is a C<sub>1-6</sub> alkyl group optionally having a substituent or substituents, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group  
 25 optionally having a substituent or substituents, an aryl group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  $R^4$  is a hydrogen atom, alkyl group optionally having a substituent or substituents, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group  
 30 optionally having a substituent or substituents, an aryl group optionally having a substituent or substituents or a heterocyclic group optionally having a substituent or substituents;  $E$  is a C<sub>2-5</sub> alkylene group optionally having a substituent or substituents other than oxo group;  $G$  is CO or

SO<sub>2</sub>; J is a nitrogen atom or a methine group optionally having a substituent or substituents; and Q and R are each a bond or a C<sub>1-3</sub> alkylene group optionally having a substituent or substituents.

- 5 (3) The compound of (1) above, wherein -N(R<sup>1</sup>)R<sup>2</sup> is a piperidino group optionally having a substituent or substituents, E is a trimethylene group, R<sup>3</sup> is a phenyl group optionally having a substituent or substituents, G is CO, J is CH, and Q and R are each a methylene group.
- 10 (4) A prodrug of the compound of (1) above.
- (5) A pharmaceutical composition containing the compound of (1) above or a prodrug thereof.
- (6) The composition of (5) above, which is a chemokine receptor antagonist.
- 15 (7) The composition of (5) above, which is a CCR5 antagonist.
- (8) The composition of (5) above, which is an agent for the prophylaxis or treatment of HIV infectious diseases.
- (9) The composition of (5) above, which is an agent for the prophylaxis or treatment of AIDS.
- 20 (10) The composition of (5) above, which is an agent for suppressing the progress of a disease state of AIDS.
- (11) The composition of (8) above, which further contains a protease inhibitor and/or a reverse transcriptase inhibitor in combination.
- 25 (12) The composition of (11) above, wherein the reverse transcriptase inhibitor is zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine, stavudine, abacavir, nevirapine, delavirdine or efavirenz.
- (13) The composition of (19) above, wherein the protease
- 30 inhibitor is saquinavir, ritonavir, indinavir, amprenavir or nelfinavir.
- (14) Use of the compound of (1) above or a prodrug thereof, and a protease inhibitor and/or a reverse transcriptase inhibitor for the prophylaxis or treatment of HIV infectious diseases.

(15) A method for producing a compound of the formula (I) or a salt thereof, which method comprises reacting a compound of the formula:

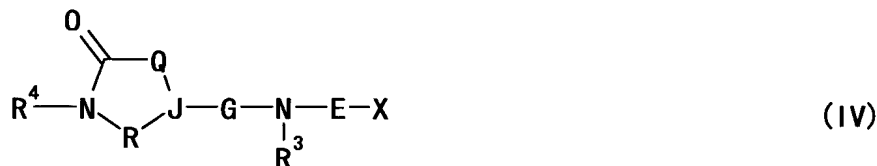


5 wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof, and a compound of the formula:

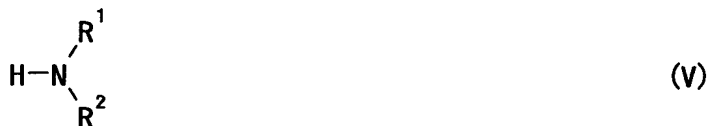


wherein  $\text{R}^5$  is a carboxy group or a sulfonic acid group, a salt thereof or a reactive derivative thereof, and other symbols are  
10 as defined above, or a salt thereof.

(16) A method for producing a compound of the formula (I) or a salt thereof, which method comprises reacting, in the presence of a base, a compound of the formula:



15 wherein X is a leaving group, and other symbols are as defined above, or a salt thereof and a compound of the formula:



wherein each symbol is as defined above, or a salt thereof.

The hydrocarbon group represented by  $\text{R}^1$  includes, for  
20 example, a chain aliphatic hydrocarbon group, an alicyclic hydrocarbon group, an aryl group and the like. Preferably, it is a chain aliphatic hydrocarbon group or an alicyclic hydrocarbon group.

The chain aliphatic hydrocarbon group includes, for

example, a linear or branched aliphatic hydrocarbon group such as alkyl group, alkenyl group, alkynyl group and the like, with preference given to alkyl group. Examples of the alkyl group include C<sub>1-10</sub> alkyl groups, such as methyl, ethyl, n-propyl, 5 isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-methylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylpropyl, 2-ethylbutyl, n-heptyl, 1-methylheptyl, 1-ethylhexyl, n-octyl, 1-methylheptyl, nonyl and the like 10 (preferably C<sub>1-6</sub> alkyl etc.). Examples of the alkenyl group include C<sub>2-6</sub> alkenyl groups, such as vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4- 15 pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl and the like. Examples of the alkynyl group include C<sub>2-6</sub> alkynyl groups, such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne, 3-butyne, 1-pentyne, 2-pentyne, 3-pentyne, 4-pentyne, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3- 20 hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl and the like.

Examples of the alicyclic hydrocarbon group include saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon groups, such as cycloalkyl group, cycloalkenyl group, cycloalkanedienyl group and the like, with preference given to cycloalkyl group. 25 Examples of the cycloalkyl group include C<sub>3-9</sub> cycloalkyl (preferably C<sub>3-8</sub> cycloalkyl etc.), such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl and the like, and condensed rings such as 1-indanyl, 2-indanyl and the like. Examples of the cycloalkenyl group 30 include C<sub>3-6</sub> cycloalkenyl groups, such as 2-cyclopenten-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, 3-cyclohexen-1-yl, 1-cyclobuten-1-yl, 1-cyclopenten-1-yl and the like. Examples of the cycloalkanedienyl group include C<sub>4-6</sub> cycloalkanedienyl groups, such as 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-cyclohexadien-



1-yl, 2,5-cyclohexanedien-1-yl and the like.

Examples of the aryl group include monocyclic or condensed polycyclic aromatic hydrocarbon groups, such as C<sub>6-14</sub> aryl groups, which are preferably phenyl, naphthyl, anthryl, 5 phenanthryl, acenaphthylenyl, 4-indanyl, 5-indanyl etc., and the like, with particular preference given to phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl and the like.

The hydrocarbon group having 2 or more carbon atoms at R<sup>2</sup> includes, for example, the hydrocarbon groups at R<sup>1</sup> having 2 or 10 more carbon atoms. Of those recited with regard to R<sup>1</sup>, preferred are C<sub>2-6</sub> alkyl and C<sub>3-8</sub> cycloalkyl.

When R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> in combination form, together with an adjacent nitrogen atom, a ring optionally having a substituent or substituents, the ring may contain, besides one nitrogen 15 atom, a different nitrogen atom, an oxygen atom and a sulfur atom. Examples thereof include monocyclic groups, such as 1-pyrrolidinyl, 1-piperidino, 1-piperazinyl, morpholino, thiomorpholino and the like, condensed rings such as 1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolyl, 1,2,4,5-tetrahydro-3H-3- 20 benzodiazepin-3-yl and the like, cyclic amino groups such as spiro ring and the like (e.g., indene-1-spiro-4'-piperidin-1'-yl etc.), said cyclic amino group optionally having 1 to 5, preferably 1 to 3, substituent(s) at a chemically permitted position on the ring.

25 Examples of the substituent include hydroxy group, alkanoylamino group, alkoxy group, aryloxy group, aralkyloxy group, hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents and the like. The alkanoylamino group includes, for example, those having 2 to 6 carbon atoms such as 30 acetylamino, propionylamino, butyroylamino, pentoylamino and the like. The alkoxy group includes, for example, those having 1 to 4 carbon atoms such as methoxy, ethoxy, propoxy and the like. The aryloxy group includes, for example, those having 6 to 10 carbon atoms such as phenyloxy, naphthyloxy and the like.

The aralkyloxy group includes, for example, those having 7 to 11 carbon atoms such as benzyloxy, phenethyloxy, naphthyloxy and the like. The "hydrocarbon group" of the hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents is exemplified  
5 by chain aliphatic hydrocarbon group, alicyclic hydrocarbon group, aryl group and the like. As these chain aliphatic hydrocarbon group, alicyclic hydrocarbon group, aryl group, those exemplified as  $R^1$  can be used. When the hydrocarbon group is chain aliphatic hydrocarbon group or alicyclic hydrocarbon  
10 group, the substituent of the hydrocarbon group may be, for example, hydroxy group, oxo group, phenyl group and the like, and when the hydrocarbon is aryl group, it may be, for example, halogen atom such as chlorine atom, fluorine atom.

As the hydrocarbon group of the hydrocarbon group  
15 optionally having a substituent or substituents at  $R^3$ , there are mentioned, for example, those similar to the hydrocarbon groups at  $R^1$ , with particular preference given to  $C_{1-6}$  alkyl group,  $C_{3-8}$  cycloalkyl group and aryl group. These are exemplified by those recited for  $R^1$ .

20 When the hydrocarbon group is chain aliphatic hydrocarbon group or alicyclic hydrocarbon group, the substituents of the hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents at  $R^3$  include, for example, phenyl group optionally substituted by hydroxy such as phenyl group,  
25 hydroxyphenyl group and the like, naphthyl group and the like, and when the hydrocarbon is aryl group, it may be halogen atom such as chlorine atom, fluorine atom and the like.

The heterocyclic group of the heterocyclic group optionally having a substituent or substituents at  $R^3$  is, for  
30 example, an aromatic heterocyclic group, a saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) and the like, containing, as an atom (cyclic atom) constituting the ring system, at least one (preferably 1 to 4, more preferably 1 or 2) of 1 to 3 kinds

(preferably 1 or 2 kinds) of the hetero atom selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom and the like.

Examples of the aromatic heterocyclic group include aromatic monocyclic heterocyclic group (e.g., 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl etc.); condensed aromatic heterocyclic group [e.g., 8 to 12-membered condensed aromatic heterocyclic group (preferably a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group is condensed with a benzene ring or a heterocycle wherein the same or different two heterocycles of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group are condensed), such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzindazolyl, benzooxazolyl, 1,2-benzoisooxazolyl, benzothiazolyl, benzopyranyl, 1,2-benzoisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl,  $\alpha$ -carbolinyl,  $\beta$ -carbolinyl,  $\gamma$ -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenathridinyl, phenathrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl etc.] and the like.

Examples of the non-aromatic heterocyclic group include 3 to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group), such as oxiranyl,

azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thiolanyl, piperidyl, tetrahydropyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl etc., and the like.

Examples of the substituent of the optionally substituted  
5 heterocyclic group as expressed by  $R^3$  include optionally substituted alkyl group, optionally substituted alkenyl group, optionally substituted alkynyl group, optionally substituted aryl group, optionally substituted cycloalkyl group or cycloalkenyl group, optionally substituted heterocyclic group,  
10 optionally substituted amino group, optionally substituted imido group, optionally substituted amidino group, optionally substituted hydroxy group, optionally substituted thiol group, optionally esterified carboxyl group, optionally substituted carbamoyl group, optionally substituted thiocarbamoyl group,  
15 halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine etc., preferably chlorine, bromine etc.), cyano group, nitro group, acyl group derived from sulfonic acid, acyl group derived from carboxylic acid and the like, wherein 1 to 5 (preferably 1 to 3) of these optional substituents may be present at a  
20 substitutable position.

The aryl group of the "optionally substituted aryl group" as a substituent may be, for example,  $C_{6-14}$  aryl group such as phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl etc., and the like. Here, the substituent of the aryl group includes,  
25 for example, lower alkoxy group (e.g.,  $C_{1-6}$  alkoxy group such as methoxy, ethoxy, propoxy etc., and the like), halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.), lower alkyl group (e.g.,  $C_{1-6}$  alkyl group such as methyl, ethyl, propyl etc., etc.), amino group, hydroxy group, cyano group, amidino group  
30 and the like, wherein one or two of these optional substituents may be present at a substitutable position.

The cycloalkyl group of the "optionally substituted cycloalkyl group" as a substituent may be, for example,  $C_{3-7}$  cycloalkyl group, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl,

cyclohexyl, cycloheptyl etc., and the like. As used herein, examples of the substituent of the "cycloalkyl group" are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of the aforementioned "optionally substituted aryl group".

The cycloalkenyl group of the "optionally substituted cycloalkenyl group" as a substituent may be, for example,  $C_{3-6}$  cycloalkenyl group such as cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl etc., and the like. As used herein, examples of the substituent of the "optionally substituted cycloalkenyl group" are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of the aforementioned "optionally substituted aryl group".

The alkyl group of the "optionally substituted alkyl group optionally" as a substituent may be, for example,  $C_{1-6}$  alkyl such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-methylpropyl, n-hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylpropyl etc., and the like. As used herein, examples of the substituent of the alkyl group are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of the aforementioned "optionally substituted aryl group".

The alkenyl group of the "optionally substituted alkenyl group" as a substituent may be, for example,  $C_{2-6}$  alkenyl group such as vinyl, allyl, isopropenyl, 2-methylallyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl etc., and the like. As used herein, examples of the substituent of the alkenyl group are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of the aforementioned "optionally substituted aryl group".

The alkynyl group of the "optionally substituted alkynyl group" as a substituent may be, for example, C<sub>2-6</sub> alkynyl group, such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-  
5 hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl and the like. As used herein, examples of the substituent of the alkynyl group are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of the aforementioned "optionally substituted aryl group".

10 The heterocyclic group of the "optionally substituted heterocyclic group" as a substituent may be, for example, an aromatic heterocyclic group, a saturated or unsaturated non-aromatic heterocyclic group (aliphatic heterocyclic group) and the like, containing, as an atom (cyclic atom) constituting the  
15 ring system, at least one (preferably 1 to 4, more preferably 1 or 2) of 1 to 3 kinds (preferably 1 or 2 kinds) of the hetero atom selected from an oxygen atom, a sulfur atom and a nitrogen atom, and the like.

Examples of the "aromatic heterocyclic group" include  
20 aromatic monocyclic heterocyclic group (e.g., 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group, such as furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-  
25 thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl etc.) and condensed aromatic heterocyclic group (e.g., 8 to 12-membered condensed aromatic heterocycle (preferably a heterocycle wherein the aforementioned 5- or 6-  
30 membered aromatic monocyclic heterocyclic group is condensed with a benzene ring or a heterocycle wherein the same or different two heterocycle of the aforementioned 5- or 6-membered aromatic monocyclic heterocyclic group are condensed), such as benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, indolyl,

isoindolyl, 1H-indazolyl, benzindazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzisothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, 5 carbazolyl,  $\alpha$ -carbolinyl,  $\beta$ -carbolinyl,  $\gamma$ -carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathiinyl, thianthrenyl, phenathridinyl, phenathrolinyl, indolizinyl, pyrrolo[1,2-b]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-a]pyridyl, imidazo[1,5-a]pyridyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, 10 imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazinyl etc. and the like.

Examples of the "non-aromatic heterocyclic group" include 3 to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) saturated or unsaturated (preferably saturated) non-aromatic heterocyclic 15 group (aliphatic heterocyclic group), such as oxiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuryl, thioranyl, piperidinyl, tetrahydropyranlyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl etc., and the like.

The substituent that the "optionally substituted 20 heterocyclic group" as a substituent may have is exemplified by lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl etc., and the like), acyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkanoyl, such as formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl etc., benzoyl etc.), and the like.

25 The substituent of the "optionally substituted amino group", "optionally substituted imido group", "optionally substituted amidino group", "optionally substituted hydroxy group" and "optionally substituted thiol group" as a substituent may be, for example, lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> 30 alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), acyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkanoyl (e.g., formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl etc.), benzoyl etc.), optionally halogenated C<sub>1-6</sub> alkoxy-carbonyl (e.g., trifluoromethoxycarbonyl, 2,2,2-

trifluoroethoxycarbonyl, trichloromethoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl etc.), and the like. The "amino group" of the "optionally substituted amino group" as the substituent may be substituted by optionally substituted imido group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl imido, formylimido, amidino etc.), and the like. In addition, two substituents may form a cyclic amino group together with a nitrogen atom. In this case, examples of the cyclic amino group include 3 to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) cyclic amino, such as 1-azetidiny, 1-pyrrolidiny, piperidino, morpholino, 1-piperaziny and 1-piperaziny optionally having, at the 4-position, lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), aralkyl group (e.g., C<sub>7-10</sub> aralkyl group, such as benzyl, phenethyl etc., and the like), aryl group (e.g., C<sub>6-10</sub> aryl group, such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc., and the like), and the like.

Examples of the "optionally substituted carbamoyl group" include unsubstituted carbamoyl, N-monosubstituted carbamoyl group and N,N-disubstituted carbamoyl group.

The "N-monosubstituted carbamoyl group" is a carbamoyl group having one substituent on the nitrogen atom. Examples of the substituent include lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), cycloalkyl group (e.g., C<sub>3-6</sub> cycloalkyl group, such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc., and the like), aryl group (e.g., C<sub>6-10</sub> aryl group, such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc., and the like), aralkyl group (e.g., C<sub>7-10</sub> aralkyl group, such as benzyl, phenethyl etc., preferably phenyl-C<sub>1-4</sub> alkyl group etc.), heterocyclic group (e.g., those exemplified as the "heterocyclic group" as a substituent of "optionally substituted hydrocarbon group" at R<sup>1</sup> and the like). The lower alkyl group, cycloalkyl group, aryl group, aralkyl



group and heterocyclic group may have substituents, which substituents are, for example, hydroxy group, optionally substituted amino group [which amino group optionally having 1 or 2 from lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), acyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkanoyl such as formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl etc., benzoyl, etc.), and the like as substituents], halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.), nitro group, cyano group, lower alkyl group optionally having 1 to 5 halogen atoms as substituents (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.) lower alkoxy group optionally having 1 to 5 halogen atoms as substituents (e.g., fluorine, chlorine, bromine, iodine etc.), and the like. Examples of the lower alkyl group include C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like, particularly preferably methyl, ethyl and the like. Examples of the lower alkoxy group include C<sub>1-6</sub> alkoxy group, such as methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy etc., and the like, particularly preferably methoxy, ethoxy and the like. These substituents preferably have the same or different, 1 or 2 or 3 (preferably 1 or 2) substituents.

The "N,N-disubstituted carbamoyl group" is a carbamoyl group having 2 substituents on a nitrogen atom. Examples of one of the substituents are those similar to the substituents of the aforementioned "N-monosubstituted carbamoyl group" and examples of the other include lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), C<sub>3-6</sub> cycloalkyl group (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl etc.), C<sub>7-10</sub> aralkyl group (e.g., benzyl, phenethyl etc., preferably phenyl-C<sub>1-4</sub> alkyl group etc.) and the like. Two substituents may form a cyclic amino group together with a

nitrogen atom. In this case, examples of the cyclic aminocarbamoyl group include 3 to 8-membered (preferably 5- or 6-membered) cyclic amino such as 1-azetidinyldicarbonyl, 1-pyrrolidinylcarbonyl, piperidinocarbonyl, morpholinocarbonyl, 5 1-piperazinylcarbonyl and 1-piperazinylcarbonyl optionally having, at the 4-position, lower alkyl group (e.g., C<sub>1-6</sub> alkyl group, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl, pentyl, hexyl etc., and the like), aralkyl group (e.g., C<sub>7-10</sub> aralkyl group, such as benzyl, phenethyl etc., and the like), 10 aryl group (e.g., C<sub>6-10</sub> aryl group, such as phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl etc., and the like), and the like.

Examples of the substituent of the "optionally substituted thiocarbamoyl group" are similar to those exemplified for the substituent of the aforementioned 15 "optionally substituted carbamoyl group".

Examples of the "optionally esterified carboxyl group" include, besides free carboxyl group, lower alkoxy carbonyl group, aryloxy carbonyl group, aralkyloxy carbonyl group and the like.

20 Examples of the "lower alkoxy carbonyl group" include C<sub>1-6</sub> alkoxy-carbonyl group, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxy carbonyl, isopentyloxy carbonyl, 25 neopentyloxy carbonyl etc., and the like. Of these, C<sub>1-3</sub> alkoxy-carbonyl group, such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl etc., and the like are preferable.

Examples of the "aryloxy carbonyl group" preferably include C<sub>7-12</sub> aryloxy-carbonyl group, such as phenoxycarbonyl, 30 1-naphthoxy carbonyl, 2-naphthoxy carbonyl etc., and the like.

Examples of the "aralkyloxy carbonyl group" preferably include C<sub>7-10</sub> aralkyloxy-carbonyl group such as benzyloxy carbonyl, phenethyloxy carbonyl etc., and the like (preferably C<sub>6-10</sub> aryl-C<sub>1-4</sub> alkoxy-carbonyl etc.).

The "aryloxycarbonyl group" and "aralkyloxycarbonyl group" may have substituents. Examples of the substituent are similar in the kind and the number to those exemplified for the substituent of aryl group and aralkyl group as the substituents  
5 of the aforementioned N-monosubstituted carbamoyl group.

The "acyl group derived from sulfonic acid" as the substituent is exemplified by one wherein the single substituent that the aforementioned "N-monosubstituted carbamoyl group" has on a nitrogen atom is bonded to sulfonyl,  
10 and the like. Preferred are acyl, such as C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, (e.g., methanesulfonyl, ethanesulfonyl and the like), and the like.

The "acyl group derived from carboxylic acid" as the substituent is exemplified by one wherein a hydrogen atom or  
15 the single substituent that the aforementioned "N-monosubstituted carbamoyl group" has on a nitrogen atom is bonded to carbonyl, and the like. Preferred are acyl, such as C<sub>1-6</sub> alkanoyl, e.g., formyl, acetyl, propionyl, pivaloyl etc., and benzoyl and the like.

20 The hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents as expressed by R<sup>4</sup> is exemplified by those shown with regard to hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents as expressed by R<sup>3</sup>, and the heterocyclic group optionally having a substituent or  
25 substituents as expressed by R<sup>4</sup> is exemplified by those shown with regard to the heterocyclic group optionally having a substituent or substituents as expressed by R<sup>3</sup>.

The divalent chain hydrocarbon group of the divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or  
30 substituents other than oxo group, as expressed by E, is exemplified by C<sub>1-6</sub> alkylene, such as methylene, ethylene etc., C<sub>2-6</sub> alkenylene, such as ethenylene etc., C<sub>2-6</sub> alkynylene, such as ethynylene etc., and the like. Preferred is C<sub>1-5</sub> alkylene and more preferred is trimethylene.

The substituent of the divalent hydrocarbon group may be any as long as it is not an oxo group. Examples thereof include optionally substituted alkyl group, optionally substituted aryl group, optionally substituted cycloalkyl group or cycloalkenyl group, optionally esterified carboxyl group, optionally substituted carbamoyl group or thiocarbamoyl group, optionally substituted amino group, optionally substituted hydroxy group, optionally substituted thiol (mercapto) group, acyl group derived from carboxylic acid, acyl group derived from sulfonic acid, halogen (e.g., fluorine, chlorine, bromine etc.), nitro, cyano and the like. The number of the substituents may be 1 to 3. The optionally substituted alkyl group, optionally substituted aryl group, optionally substituted cycloalkyl group or cycloalkenyl group, optionally esterified carboxyl group, optionally substituted carbamoyl group or thiocarbamoyl group, optionally substituted amino group, optionally substituted hydroxy group, optionally substituted thiol (mercapto) group, acyl group derived from carboxylic acid, optionally substituted alkyl sulfonyl group, optionally substituted arylsulfonyl group are those similar to the substituent of the optionally substituted heterocyclic group as expressed by the aforementioned  $R^3$ .

Examples of the substituent of the methine group optionally having a substituent or substituents expressed by J are those similar to the substituent of the heterocyclic group optionally having a substituent or substituents expressed by the aforementioned  $R^3$ .

The divalent chain  $C_{1-3}$  hydrocarbon group of the divalent chain  $C_{1-3}$  hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents, as expressed by Q and R, is exemplified by one having 1 to 3 carbon atoms from the divalent chain hydrocarbon group of the divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents other than oxo group, as expressed by E.

The substituent of the divalent chain  $C_{1-3}$  hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents, as expressed by Q and R, is exemplified by those exemplified as the substituent of the divalent chain hydrocarbon group  
5 optionally having a substituent or substituents other than oxo group, as expressed by E.

The salt of the carboxyl group or sulfonic acid group, as expressed by  $R^5$ , is exemplified by salts with alkali metal, such as sodium, potassium, lithium etc., salts with alkaline  
10 earth metal, such as calcium, magnesium, strontium etc., ammonium salt and the like.

As the reactive derivative of the carboxy group, as expressed by  $R^5$ , a reactive derivative, such as acid halide, acid azide, acid anhydride, mixed acid anhydride, active amide,  
15 active ester, active thio ester and the like, is subjected to an acylation reaction. The acid halide is exemplified by acid chloride, acid bromide etc., mixed acid anhydride is exemplified by mono  $C_{1-6}$  alkyl carbonate mixed acid anhydride (e.g., mixed acid anhydride of free acid and monomethyl  
20 carbonate, monoethyl carbonate, monoisopropyl carbonate, monoisobutyl carbonate, mono tert-butyl carbonate, monobenzyl carbonate, mono(p-nitrobenzyl) carbonate, monoallyl carbonate etc.),  $C_{1-6}$  aliphatic carboxylic mixed acid anhydride (e.g., mixed acid anhydride of free acid and acetic acid,  
25 trichloroacetic acid, cyanoacetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, valeric acid, isovaleric acid, pivalic acid, trifluoroacetic acid, trichloroacetic acid, acetoacetic acid etc.),  $C_{7-12}$  aromatic carboxylic mixed acid anhydride (e.g., mixed acid anhydride of free acid and benzoic acid, p-toluic  
30 acid, p-chlorobenzoic acid etc.), organic sulfonic mixed acid anhydride (e.g., mixed acid anhydride of free acid and methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid etc.) and the like, active amide is exemplified by amide with heterocyclic compound containing

nitrogen [e.g., acid amide of free acid and pyrazole, imidazole, benzotriazole etc., these heterocyclic compounds containing nitrogen being optionally substituted by C<sub>1-6</sub> alkyl group (e.g., methyl, ethyl etc.), C<sub>1-6</sub> alkoxy group (e.g., methoxy, ethoxy  
5 etc.), halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine etc.), oxo group, thioxo group, C<sub>1-6</sub> alkylthio group (e.g., methylthio, ethylthio etc.), etc.] and the like.

As the active ester, any can be used as long as it is used for this purpose in the field of  $\beta$ -lactam and peptide  
10 synthesis. For example, organic phosphates (e.g., diethoxyphosphate, diphenoxy phosphate etc.), p-nitrophenyl ester, 2,4-dinitrophenyl ester, cyanomethyl ester, pentachlorophenyl ester, N-hydroxysuccinimide ester, N-hydroxyphthalimide ester, 1-hydroxybenzotriazole ester, 6-  
15 chloro-1-hydroxybenzotriazole ester, 1-hydroxy-1H-2-pyridone ester and the like are mentioned. Examples of the active thio ester include esters with aromatic heterocyclic thiol compound, such as 2-pyridylthiol ester, 2-benzothiazolylthiol ester and the like, wherein these heterocycles may be substituted by C<sub>1-6</sub>  
20 alkyl group (e.g., methyl, ethyl etc.), C<sub>1-6</sub> alkoxy group (e.g., methoxy, ethoxy etc.), halogen atom (e.g., fluorine, chlorine, bromine etc.), C<sub>1-6</sub> alkylthio group (e.g., methylthio, ethylthio etc.) and the like.

Examples of the reactive derivative of the sulfonic acid  
25 group expressed by R<sup>5</sup> include sulfonyl halide (e.g., sulfonyl chloride, sulfonyl bromide etc.), sulfonyl azide, acid anhydride thereof, and the like.

Examples of the leaving group expressed by X include halogen atom (e.g., chlorine atom, bromine atom, iodine atom  
30 etc.), alkyl or arylsulfonyloxy group (e.g., methanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, benzenesulfonyloxy, p-toluenesulfonyloxy etc.), and the like.

Examples of the salt of the compound of the formula (I) of the present invention include acid addition salt, such as

inorganic acid salts (e.g., hydrochloride, sulfate, hydrobromate, phosphate etc.), organic acid salts (e.g., acetate, trifluoroacetate, succinate, maleate, fumarate, propionate, citrate, tartrate, lactate, oxalate, 5 methanesulfonate, p-toluenesulfonate etc.) and the like. The compound may form salts with a base (e.g., alkali metal salts such as potassium salt, sodium salt, lithium salt etc., alkaline earth metal salts, such as calcium salt, magnesium salt etc. and salts with organic base such as ammonium salt, 10 trimethylamine salt, triethylamine salt, tert-butyl dimethylamine salt, dibenzylmethylamine salt, benzyl dimethylamine salt, N,N-dimethylaniline salt, pyridine salt, quinoline salt etc).

The compound of the formula (I) and a salt thereof may be 15 a hydrate, all of which including salts and hydrates, are to be referred to as compound (I) in the following.

The prodrug of the compound (I) means a compound that is converted to compound (I) having steroid C<sub>17,20</sub> lyase inhibitory action in the body by reaction with an enzyme, gastric acid and 20 the like.

Examples of the prodrug of compound (I) when the compound (I) has an amino group include compounds wherein the amino group is acylated, alkylated or phosphorated (e.g., compound wherein the amino group of compound (I) is 25 eicosanoylated, alanylated, pentylaminocarbonylated, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methoxycarbonylated, tetrahydrofuranylated, pyrrolidylmethylated, pivaloyloxymethylated, tert-butylated etc.); when compound (I) has a hydroxy group, a compound wherein the hydroxy group is 30 acylated, alkylated, phosphorated or borated [e.g., compound wherein the hydroxy group of compound (I) is acetylated, palmitoylated, propanoylated, pivaloylated, succinylated, fumarylated, alanylated, dimethylaminomethylcarbonylated etc.]; when compound (I) has a carboxyl group, a compound wherein the

carboxyl group is esterified, amidated (e.g., carboxyl group of compound (I) is ethyl esterified, phenyl esterified, carboxymethyl esterified, dimethylaminomethyl esterified, pivaloyloxymethyl esterified, ethoxycarbonyloxyethyl esterified, 5 phthalidyl esterified, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterified, cyclohexyloxycarbonylethyl esterified, methylamidated etc.); and the like. These compounds can be produced by a method known *per se*.

The prodrug of compound (I) may be of a kind that 10 changes to compound (I) under physiological conditions, as described in *Iyakuhin no Kaihatsu*, vol. 7, Molecular Design pp. 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

The prodrug of compound (I) may be as it is or a pharmacologically acceptable salt. Examples of such salt 15 include, when the prodrug of compound (I) has an acidic group, such as carboxyl group etc., salts with inorganic base (e.g., alkali metal such as sodium, potassium etc., alkaline earth metal such as calcium, magnesium etc., transition metal such as zinc, iron, copper etc., and the like), salts with organic base 20 (e.g., organic amines such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine etc., basic amino acids such as arginine, lysine, ornithine etc., etc.), and the like.

25 When the prodrug of compound (I) has a basic group, such as amino group and the like, the salt is exemplified by salts with inorganic acid and organic acid (e.g., hydrochloric acid, nitric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, carbonic acid, bicarbonic acid, formic acid, acetic acid, propionic acid, 30 trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid etc.), salts with acidic amino acid, such as aspartic acid, glutamic acid etc., and the like.



The prodrug of compound (I) may be a hydrate or a non-hydrate.

While it has one or more asymmetric carbon(s) in a molecule, both an R configuration compound and an S configuration compound due to the asymmetric carbons are encompassed in the present invention.

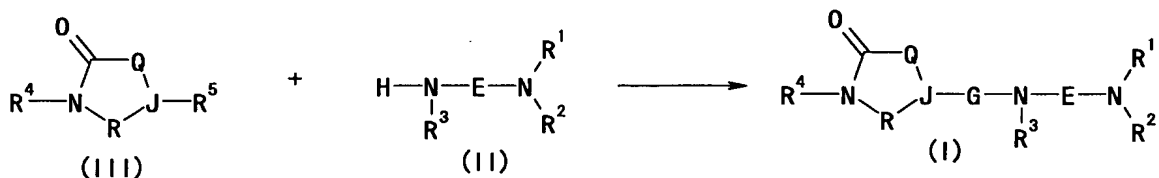
In the present specification, the "lower" of the lower alkyl group, lower alkoxy group and the like means chain, branched or cyclic carbon chain having 1 to 6 carbon atoms, unless particularly specified.

The compounds of the formulas (II) to (VI), a compound having a basic group or an acidic group can form a salt with an acid addition salt or a salt with a base. The salts with these acid addition salts and bases are exemplified by those recited with regard to the aforementioned compound (I). In the following, the compounds of the respective formulas, inclusive of salts thereof, are to be briefly referred to as a compound (symbol of the formula). For example, a compound of the formula (II) and a salt thereof are simply referred to as compound (II).

The compound (I) can be produced by, for example, the following method and the like.

#### Production Method 1

As shown in the following formulas, compound (II) and compound (III) are reacted to produce compound (I).



wherein each symbol is as defined above.

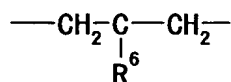
This reaction generally proceeds in a solvent inert to the reaction. Examples of the solvent include ether solvents (e.g., ethyl ether, diisopropyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dioxane etc.), halogen solvents (e.g.,

dichloromethane, dichloroethane, chloroform etc.), aromatic solvents (e.g., toluene, chlorobenzene, xylene etc.), acetonitrile, N,N-dimethylformylamide (DMF), acetone, methyl ethyl ketone, dimethyl sulfoxide (DMSO), water and the like, 5 which are used alone or in combination. Of these, acetonitrile, dichloromethane, chloroform and the like are preferable. This reaction is generally carried out by reacting 1 to 5 equivalents, preferably 1 to 3 equivalents, of compound (III) with compound (II). The reaction temperature is from -20°C to 10 50°C, preferably 0°C to room temperature, and the reaction time is generally from 5 min to 100 h. In this reaction, a co-presence of a base sometimes affords smooth progress of the reaction. As the base, both inorganic bases and organic bases are effective. Examples of the inorganic base include 15 hydroxide, hydride, carbonate, hydrogencarbonate, organic acid salt and the like of alkali metals and alkaline earth metals. Particularly, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium bicarbonate and potassium bicarbonate are preferable. As the organic base, 20 tertiary amines such as triethylamine and the like are preferable. Examples of the reactive derivative include acid anhydride, acid halide (e.g., acid chloride and acid bromide), active ester and the like, with preference given to acid halide. The amount of use of the base is generally 1 to 10 equivalents, 25 preferably 1 to 3 equivalents, relative to compound (II).

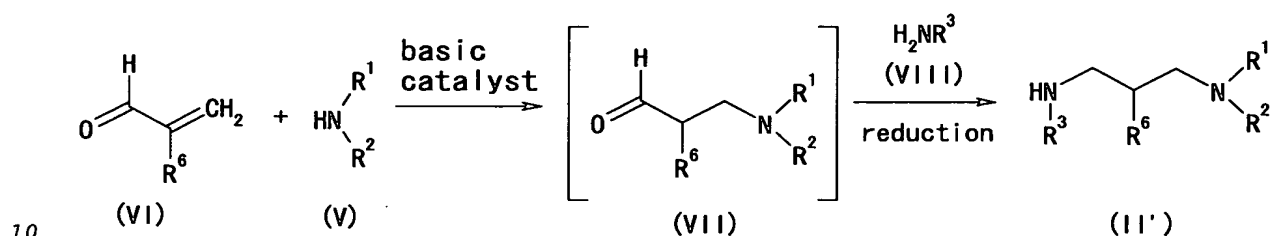
In the case of acylation from carboxylic acid, 1 equivalent of compound (II) is reacted with 1 to 1.5 equivalents of carboxylic acid in an inert solvent (e.g., halogen solvent and acetonitrile) in the presence of 1 to 1.5 30 equivalents of a dehydrative condensing agent such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and the like. This reaction generally proceeds at room temperature where the reaction time is 0.5 to 24 h.

In compound (II) to be used for this method, the

divalent chain hydrocarbon group optionally substituted by a group other than oxo group, as expressed by E, is a group of the formula:



5 wherein R<sup>6</sup> is a substituent other than oxo group, for example, the compound can be produced by a method described in Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. That is, utilizing the addition reaction of amineamides to unsaturated bond, the following method is employed for the production.



wherein each symbol is as defined above.

The substituent other than oxo group expressed by R<sup>6</sup> means the substituent other than oxo group of the divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or  
 15 substituents other than oxo group, as expressed by E.

The compound can be obtained by reacting acrolein derivative (VI) and compound (V) and then reacting the obtained product with compound (VIII) under reducing conditions. The reaction between compound (VI) and compound (V) is generally  
 20 carried out in a solvent inert to the reaction in the presence of a base. Examples of the base include 1) strong base such as hydride of alkali metal or alkaline earth metal (e.g., lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, calcium hydride etc.), amide of alkali metal or alkaline earth metal (e.g.,  
 25 lithium amide, sodium amide, lithium diisopropylamide, lithium dicyclohexylamide, lithium hexamethylsilazide, sodium hexamethylsilazide, potassium hexamethylsilazide etc.), lower alkoxide of alkali metal or alkaline earth metal (e.g., sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium t-butoxide etc.) and the

like, 2) inorganic base such as hydroxide of alkali metal or alkaline earth metal (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, barium hydroxide etc.), carbonate of alkali metal or alkaline earth metal (e.g., sodium carbonate, 5 potassium carbonate, cesium carbonate etc.), hydrogencarbonate of alkali metal or alkaline earth metal (e.g., sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate etc.) and the like, 3) organic base and the like such as amines [e.g., triethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, 10 dimethylaminopyridine, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-ene) etc.] and basic heterocyclic compound (e.g., pyridine, imidazole, 2,6-lutidine etc.), and the like. Examples of the solvent include those recited for the reaction of the aforementioned compound (II) 15 and compound (III), which can be used alone or in combination. By this reaction, compound (VII) is obtained.

Examples of the reducing agent to be used for the reaction of compound (VII) and compound (VIII) include sodium borohydride, lithium borohydride, sodium cyanoborohydride and 20 the like. These reducing agents are used in an amount of generally 1 to 10 equivalents, preferably 1 to 4 equivalents, relative to compound (VII). The reaction temperature is from -20°C to 50°C, preferably 0°C - room temperature and the reaction time is 0.5 - 24 h.

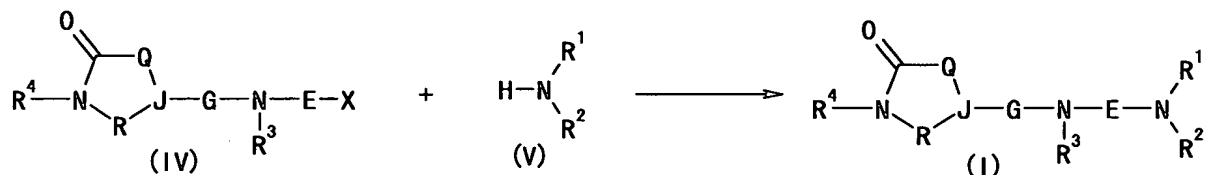
25 The catalytic reduction is conducted by a reaction with a catalytic amount of a metal catalyst, such as Raney Nickel, platinum oxide, metal palladium, palladium-carbon etc. in an inert solvent (e.g., alcohol solvent such as methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol etc.) at room temperature to 100°C at a 30 hydrogen pressure of 1 atm to 100 atm for 1 to 48 h.

The compound (II) used for this method can be produced by a method described in, for example, Chem. Pharm. Bull. 47(1) 28-36 (1999), JP-A-56-53654 and the like or a method analogous thereto.

The compound (III) to be used for this method can be produced by a method described in, for example, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549, J. Org. Chem., 1956, 21, 1087 and the like or a method analogous thereto.

#### Production Method 2

As shown in the following formulas, compound (IV) and compound (V) are reacted to produce compound (I).



wherein each symbol is as defined above.

This reaction can be carried out according to the method described in, for example, ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd printing, ACADEMIC PRESS, INC.

This reaction is generally carried out in a solvent inert to the reaction. Examples of the solvent include alcohol solvents, ether solvents, halogen solvents, aromatic solvents, acetonitrile, N,N-dimethylformamide (DMF), acetone, methyl ethyl ketone, dimethyl sulfoxide (DMSO) and the like, which may be used alone or in combination. Of these, acetonitrile, dimethylformamide, acetone, ethanol and the like are preferable. The reaction temperature is generally from room temperature to 100°C, preferably from room temperature to 50°C and the reaction time is generally from 0.5 to one day. For this reaction, 1 to 3 equivalents of a base is generally added relative to compound (IV), but it is not essential. Examples of the base include the base used for the reaction of the above-mentioned compound (II) and compound (III).

The compound (IV) used as a starting material for this reaction can be synthesized by a known method using compound (III) as a starting material.

#### Production Method 3

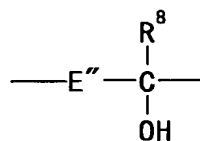


added to alkyl group, and a reducing agent. The reducing agent and other conditions are the same as those described for the method of Production Method 1.

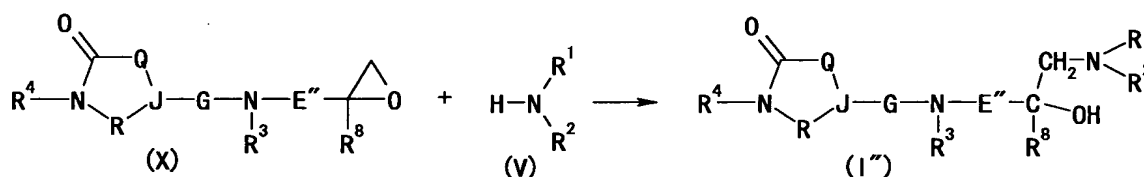
The compound (IV) used as a starting material for this reaction can be produced by a known method using compound (III) as a starting material.

#### Production Method 4

Of the compound (I), a compound wherein E is represented by the formula:



wherein E'' is a group E having less two carbon atoms and R<sup>8</sup> is a hydrocarbon group, can be produced as shown by reacting compound of the formula (X) and compound of the formula (V).



wherein each symbol is as defined above.

The group expressed by E'' which has less two carbon atoms as compared to E is a divalent chain hydrocarbon group optionally having a substituent or substituents other than oxo group and has carbon atoms of E less two. Examples of the hydrocarbon group expressed by R<sup>8</sup> include hydrocarbon groups exemplified for R<sup>7</sup>.

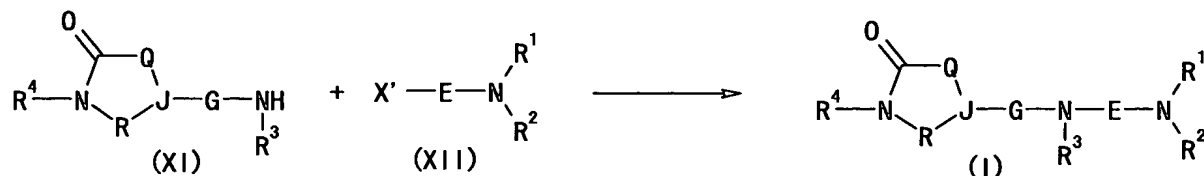
This reaction is carried out in the presence or absence of a solvent. Examples of the solvent include those recited for the reaction of the aforementioned compound (II) and compound (III). For this reaction, a Lewis acid such as anhydrous zinc chloride, anhydrous aluminum chloride, anhydrous iron(II) chloride, titanium tetrachloride, tin tetrachloride, cobalt chloride, copper(II) chloride, boron trifluoride etherate etc. or the aforementioned base can be used as a

catalyst to accelerate the reaction. The reaction temperature is generally from -40°C to 180°C.

The compound (X) used as a starting material for this reaction can be synthesized by a known method using compound (III) as a starting material.

#### Production Method 5

The compound (XI) and compound (XII) are reacted to produce compound (I).



wherein X' is a leaving group and other symbols are as defined above.

Examples of the leaving group expressed by X' include those exemplified as the leaving group expressed by X.

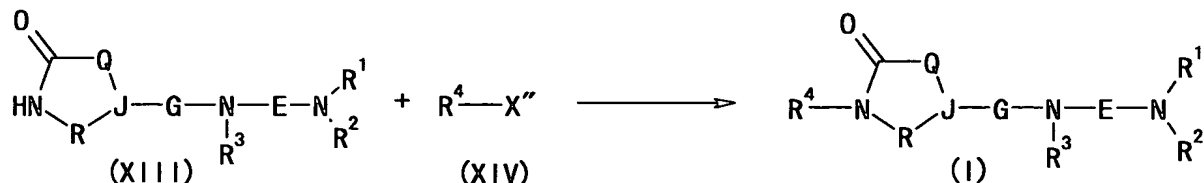
This reaction can be carried out according to the method of Production Method 2.

The compound (XII) used as a starting material for this reaction can be produced from compound (V) by a known method.

The compound (XI) used as a starting material for this reaction can be synthesized by reacting compound (III) and compound (VIII) according to the method of Production Method 1.

#### Production Method 6

As shown in the following formulas, the compound and compound (XIV) are reacted to produce compound (I).



wherein X'' is a leaving group and other symbols are as defined above.

This reaction can be carried out according to the method of Production Method 2. Examples of the leaving group



expressed by X" include those exemplified as the leaving group expressed by X.

The compound (I) of the present invention can be combined with different agents for the prophylaxis or treatment  
5 of HIV infectious diseases (particularly, agent for the prophylaxis or treatment of AIDS). In this case, these drugs are separately or simultaneously mixed with pharmacologically acceptable carriers, excipients, binders, diluents and the like and formulated into preparations, which can be administered  
10 orally or parenterally as pharmaceutical compositions for the prophylaxis or treatment of HIV infectious diseases. When the drugs are separately formulated into preparations, respective preparations may be mixed when in use by the use of a diluent and the like before administration. It is also possible to  
15 administer respective preparations formulated separately at the same time or separately at certain time intervals to the same subject. A kit product to administer separately formulated preparations by mixing, when in use, by the use of a diluent and the like (e.g., injection kit including ampoules containing  
20 respective powder drugs, a diluent to mix and dissolve two or more kinds of drugs when in use, and the like), a kit product to administer separately formulated preparations at the same time or separately at certain time intervals to the same subject (e.g., tablet kit for administering two or more tablets  
25 at the same time or separately at certain time intervals, which includes tablets containing respective drugs placed in the same bag or different bags having, where necessary, a description column to note the time of administration of the drug etc.), and the like are also encompassed in the pharmaceutical  
30 composition of the present invention.

Specific examples of other agents for the prophylaxis or treatment of HIV infectious diseases, which are used in combination with the compound (I) of the present invention, include nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as

zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine, stavudine, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudine tidoxil and the like; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors such as nevirapine, delavirdine, efavirenz, loviride, immunocal, 5 oltipraz and the like, inclusive of pharmaceutical agents having antioxidant action such as immunocal, oltipraz and the like; protease inhibitors such as saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, palinavir, lasinavir and the like; and the like.

10 As the nucleoside reverse transcriptase inhibitors, zidovudine, didanosine, zalcitabine, lamivudine, stavudine and the like are preferable, as the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nevirapine, delavirdine and the like are preferable, and as the protease inhibitor, saquinavir, 15 ritonavir, indinavir, nelfinavir and the like are preferable.

The compound (I) of the present invention can be used in combination with the aforementioned protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors and the like, as well as, for example, CXCR4 antagonists (e.g., AMD-3100 etc.), 20 which are second receptors of T-cell tropic HIV-1, antibodies against HIV-1 surface antigens, and HIV-1 vaccines.

The compound (I) of the present invention has a CCR antagonistic action, particularly a potent CCR5 antagonistic action. Therefore, the compound is used for the prophylaxis or 25 treatment of various HIV infectious diseases in human, such as AIDS. The compound (I) of the present invention is low toxic and can be used safely.

The compound (I) of the present invention can be used as a CCR5 antagonist for, for example, an agent for the 30 prophylaxis or treatment of AIDS and an agent for suppressing the progress of the disease state of AIDS.

While the daily dose of the compound (I) varies depending on the condition, body weight of patients and administration route, it is about 5 to 1000 mg, preferably

about 10 to 600 mg, more preferably about 10 to 300 mg,  
particularly preferably about 15 to 150 mg, in the amount of  
the active ingredient [compound (I)] in the case of oral  
administration to an adult (body weight 50 Kg), which is  
5 administered once or two to three times a day.

When the compound (I) and a reverse transcriptase  
inhibitor and/or a protease inhibitor are used in combination,  
the dose of the reverse transcriptase inhibitor or the protease  
inhibitor is appropriately determined within the range of not  
10 less than about 1/200 to 1/2 and not more than about 2 to 3  
times the typical dose. Moreover, when two or more kinds of  
pharmaceutical agents are used in combination, and when one  
pharmaceutical agent affects metabolism of a different  
pharmaceutical agent, the dose of each pharmaceutical agent is  
15 adjusted as appropriate. In general, a dose for a single  
administration of each pharmaceutical agent is employed.

For example, the general doses of typical reverse  
transcriptase inhibitors and protease inhibitors are as follows.

zidovudine: 100 mg  
20 didanosine: 125 - 200 mg  
zalcitabine: 0.75 mg  
lamivudine: 150 mg  
stavudine: 30 - 40 mg  
saquinavir: 600 mg  
25 ritonavir: 600 mg  
indinavir: 800 mg  
nelfinavir: 750 mg

Specific embodiments, wherein the compound (I) and a  
reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor are  
30 combined, are shown in the following.

(a) The compound (I) (about 10 - 300 mg) and zidovudine (about  
50 - 200 mg) per an adult (body weight 50 Kg) are combined and  
administered to the same subject. The respective drugs may be  
administered simultaneously or at a time difference of within

12 hours.

(b) The compound (I) (about 10 - 300 mg) and saquinavir (about 300 - 1200 mg) per an adult (body weight 50 Kg) are combined and administered to the same subject per an adult (body weight  
5 50 Kg). The respective drugs may be administered simultaneously or at a time difference of within 12 hours.

#### 【Embodiments For Carrying Out The Invention】

The present invention is explained in detail in the following by referring to Examples, Reference Examples,  
10 Experimental Examples and Formulation Examples. However, these are mere examples and do not limit the present invention in any way.

The gene manipulation methods described below followed the method described in a textbook (Maniatis et al, Molecular  
15 Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) or a method described in the attached protocol of reagent.

#### 【Examples】

##### **Example 1**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-  
20 pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

A mixture of the compound (400 mg, purity 80% from <sup>1</sup>H NMR) obtained in Reference Example 3, 4-benzylpiperidine (0.239 ml, 1.4 mmol), potassium iodide (225 mg, 1.4 mmol), potassium carbonate (282 mg, 2.0 mmol), acetonitrile (20 ml) was stirred  
25 at 100°C for 24 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and water (15 ml) was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate (30 ml×3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected  
30 to column chromatography (silica gel 10 g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in diethyl ether. 1N Hydrogen chloride (diethyl ether solution, 2 ml) was added and the precipitate was

filtrated. The precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (282 mg, 0.6 mmol, yield 44%) as a hygroscopic pale-yellow amorphous.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35–1.65 (2H, m), 1.75–2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=8.7, 17.7Hz), 2.55–2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.77 (3H, s), 2.8–3.0 (2H, m), 3.0–3.7 (7H, m), 3.75–3.9 (2H, m), 7.2–7.45 (7H, m), 7.45–7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 67.69; H, 7.78; Cl, 7.40; N, 8.77. Found: C, 67.58; H, 7.75; Cl, 7.17; N, 8.59.

#### 10 Example 2

1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-*N*-[3-(1-piperidinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using piperidine, the title compound was obtained, yield 48%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.3–2.1 (8H, m), 2.46 (1H, dd, J=9.0, 17.2Hz), 2.66 (1H, dd, J=6.0, 17.2Hz), 2.75–3.2 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.2–3.65 (3H, m), 3.42 (1H, t, J=10.0Hz), 3.57 (1H, dd, J=5.5, 10.0Hz), 3.75–3.95 (2H, m), 7.3–7.4 (2H, m), 7.5–7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.63; H, 7.99; Cl, 9.24; N, 10.96. Found: C, 62.63; H, 7.80; Cl, 9.19; N, 10.99.

#### Example 3

*N*-{3-[cyclohexyl(methyl)amino]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using *N*-methylcyclohexylamine, the title compound was obtained, yield 12%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.0–2.1 (12H, m), 2.47 (1H, dd, J=9.7, 17.1Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.1, 17.1Hz), 2.78 (3H+3H, s), 3.0–3.5 (4H, m), 3.43 (1H, t, J=9.7Hz), 3.57 (1H, dd, J=5.4, 9.7Hz), 3.7–4.0 (2H, m), 7.3–7.45 (2H, m), 7.5–7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.8H<sub>2</sub>O: C, 62.56; H, 8.50; Cl, 8.39; N, 9.95. Found: C, 62.46; H, 8.48; Cl, 8.34; N, 9.86.

#### Example 4

1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-*N*-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-2-

isoquinolyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, the title compound was obtained, yield 39%.

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.0-2.2 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.8, 16.8\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 4.45 (2H, s), 7.15-7.45 (6H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.37; H, 7.25; Cl, 7.92; N, 9.38. Found: C, 64.35; H, 7.08; Cl, 7.49; N, 9.33.

#### 10 Example 5

1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-*N*-[3-(1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzoazepin-3-yl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxamide fumarate

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-3-benzoazepine, the title  
15 compound was obtained, yield 33%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.5, 17.9\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=5.7, 17.9\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 2.95-3.4 (9H, m), 3.41 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.56 (1H, dd,  $J=5.3, 9.8\text{Hz}$ ), 3.6-3.95 (4H, m), 6.62 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65  
20 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4\cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.32; H, 6.79; N, 8.00. Found: C, 66.23; H, 6.71; N, 7.95.

#### Example 6

1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-*N*-[3-(4-phenyl-1-piperidinyl)propyl]-3-  
25 pyrrolidinecarboxamide fumarate

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 4-phenylpiperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 42%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.3 (6H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.0, 17.3\text{Hz}$ ),  
30 2.65 (1H, dd,  $J=5.7, 17.3\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 2.8-4.0 (12H, m), 6.67 (2H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4\cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.51; H, 7.07; N, 7.64. Found: C, 65.53; H, 6.97; N, 7.65.

#### Example 7

*N*-[3-(4-acetamide-4-phenyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 4-acetamide-4-phenylpiperidine hydrochloride, the title  
5 compound was obtained, yield 40%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.85-2.8 (8H, m), 2.07 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 7.25-7.7 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.48; H, 7.45; Cl, 6.59; N, 10.41. Found: C, 62.56; H, 7.23; Cl, 7.02; N, 10.11.

#### 10 **Example 8**

*N*-[3-(indene-1-spiro-4'-piperidin-1'-yl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide fumarate

By reactions and purification similar to those in Example 1 using indene-1-spiro-4'-piperidine, the title compound was  
15 obtained, yield 43%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45-1.65 (2H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.3-2.55 (3H, m), 2.67 (1H, dd,  $J=6.2, 17.2\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 3.2-3.45 (5H, m), 3.42 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=5.4, 9.8\text{Hz}$ ), 3.65-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 6.63 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.7 (9H, m).  
20

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.53; H, 6.80; N, 7.27. Found: C, 66.60; H, 6.62; N, 7.30.

#### **Example 9**

*N*-(3-[4-[hydroxy(diphenyl)methyl]-1-piperidinyl]propyl)-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide  
25

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 4-[hydroxy(diphenyl)methyl]piperidine, the title compound was obtained, yield 51%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-2.55 (12H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.8-3.15 (3H, m), 3.17 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 3.55-3.8 (3H, m), 7.05-7.55 (15H, m).  
30

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 73.88; H, 7.55; N, 7.83. Found: C, 73.81; H, 7.58; N, 7.83.

#### **Example 10**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 1-benzylpiperazine, the title compound was obtained, yield 51%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.9-2.1 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.2, 17.1Hz), 2.64 (1H, dd, J=6.5, 17.1Hz), 2.76 (3H, s), 3.15-3.7 (13H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·1.2H<sub>2</sub>O: C, 59.02; H, 7.31; Cl, 13.40; N, 10.59. Found: C, 59.00; H, 7.34; Cl, 13.36; N, 10.49.

#### Example 11

1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-*N*-[3-(1-piperazinyl)propyl]-3-pyrrolidinecarboxamide

*N*-[3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide (463 mg, 1.1 mmol) was dissolved in methanol (10 ml) and palladium hydroxide - carbon (20%, 93 mg) was added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h under a hydrogen atmosphere. An insoluble material was filtrated and the insoluble material was washed with methanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (364 mg, 1.1 mmol, yield 99%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.6-1.85 (2H, m), 2.15-2.6 (9H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.9Hz), 3.64 (1H, dd, J=6.8, 8.9Hz), 3.65-3.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

#### Example 12

*N*-[3-(4-benzoyl-1-piperazinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide fumarate

The compound (192 mg, 0.56 mmol) obtained in Example 11 and triethylamine (0.101 ml, 0.72 mmol) were dissolved in THF (5 ml) and benzoyl chloride (0.078 ml, 0.67 mmol) was added under ice-cooling and the mixture was stirred at the same



temperature for 1 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and a saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (15 ml) was added. The mixture was extracted with ethyl acetate (30 ml×3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, ethyl acetate/methanol = 1/0→9/1→4/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure to give *N*-[3-(4-benzoyl-1-piperazinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide (221 mg, 0.49 mmol). The obtained compound was dissolved in methanol and fumaric acid (57 mg, 0.49 mmol) was added. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and diethyl ether was added. The precipitate was collected by filtration. The precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (228 mg, 0.40 mmol, yield 72%) as a hygroscopic pale-yellow amorphous.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.9–2.15 (2H, m), 2.44 (1H, dd, J=9.0, 17.6Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.0, 17.6Hz), 2.76 (3H, s), 3.1–4.0 (15H, m), 6.63 (2H, s), 7.3–7.4 (2H, m), 7.4–7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0.9H<sub>2</sub>O: C, 62.03; H, 6.56; N, 9.65. Found: C, 61.97; H, 6.36; N, 9.35.

### Example 13

*N*-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine hydrochloride, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56–1.90 (6H, m), 1.97–2.44 (5H, m), 2.60–2.80 (4H, m), 2.85–3.26 (5H, m), 3.58–3.80 (3H, m), 7.06–7.20 (4H, m), 7.34–7.53 (3H, m), 7.95 (2H, dd, J=5.1, 8.8Hz).

### Example 14

*N*-{3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44-1.95 (7H, m), 2.03-2.91 (10H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 3.60-3.84 (3H, m), 7.13-7.54 (9H, m).

#### Example 15

*N*-{3-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 1-(4-fluorophenyl)piperazine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.56-1.87 (2H, m), 2.16-2.84 (11H, m), 2.93-3.26 (6H, m), 3.56-3.84 (3H, m), 6.69-7.21 (6H, m), 7.29-7.52 (3H, m).

#### Example 16

*N*-{3-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using 1-(diphenylmethyl)piperazine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.86 (2H, m), 2.12-2.50 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.94-3.21 (2H, m), 3.55-3.77 (3H, m), 4.19 (1H, s), 7.07-7.30 (8H, m), 7.33-7.50 (7H, m).

#### Example 17

*N*-{4-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]butyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 4 and 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine hydrochloride, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39-1.64 (4H, m), 1.71-2.43 (9H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.86-3.27 (5H, m), 3.59-3.68 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.97 (2H, dd, J=5.5, 8.9Hz).

#### Example 18

*N*-{4-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]butyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 4 and 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42-1.93 (7H, m), 1.97-2.52 (7H, m), 2.56-2.89 (6H, m), 2.95-3.25 (2H, m), 3.55-3.81 (3H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.23-7.56 (7H, m).

10 **Example 19**

*N*-{4-[4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl]butyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 4 and 1-(4-fluorophenyl)piperazine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46-1.64 (4H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.2, 16.9Hz), 2.33-2.46 (2H, m), 2.53-2.80 (8H, m), 3.00-3.24 (6H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 6.81-7.02 (4H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.35-7.53 (3H, m).

20 **Example 20**

*N*-{4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 4 and 1-(diphenylmethyl)piperazine, the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.62 (4H, m), 2.08-2.53 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.93-3.22 (2H, m), 3.54-3.77 (3H, m), 4.20 (1H, s), 7.06-7.51 (15H, m).

**Example 21**

30 *N*-{5-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]pentyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 5 and 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine hydrochloride, the title compound was

obtained.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-1.63 (6H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 1.97-2.40 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.91-3.28 (5H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 7.06-7.21 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.96 (2H, dd, J=5.5, 8.8Hz).

#### Example 22

*N*-{2-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide fumarate

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 6-4 and 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 20%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.75-2.3 (4H, m), 2.43 (1H, dd, J=9.4, 17.6Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-4.0 (10H, m), 4.05-4.3 (2H, m), 6.66 (2H, s), 7.29 (2H, t, J=8.8Hz), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 8.06 (2H, dd, J=5.5, 8.7Hz).

Anal. Calcd for C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·1.5H<sub>2</sub>O: C, 60.60; H, 6.27; N, 7.07. Found: C, 60.68; H, 6.13; N, 7.15.

#### Example 23

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 7, the title compound was obtained, yield 69%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.47 (1H, dd, J=9.4, 18.0Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.65 (2H, d, J=7.2Hz), 2.75-3.2 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.2-3.7 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=2.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 58.80; H, 6.47; Cl, 19.28; N, 7.62. Found: C, 58.77; H, 6.41; Cl, 18.91; N, 7.56.

#### Example 24

*N*-(3,4-dichlorophenyl)-*N*-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 1 using the compound obtained in Reference Example 7 and 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine hydrochloride, the title compound was  
5 obtained, yield 68%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7–2.3 (6H, m), 2.4–2.75 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.0–4.0 (12H, m), 7.2–7.4 (3H, m), 7.6–7.8 (2H, m), 8.0–8.15 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.09; H, 5.54; Cl, 18.40; N, 7.27. Found: C, 56.14; H, 5.66; Cl, 17.80; N, 7.22.  
10

#### Example 25

*N*-[3-(4-benzylidene-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

To a mixture of the compound (274 mg, 1.0 mmol) obtained  
15 in Reference Example 8-2, 4-benzylidenepiperidine hydrochloride (231 mg, 1.10 mmol) and THF (10 ml) were successively added triethylamine (0.209 ml, 1.5 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (318 mg, 1.5 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. A saturated aqueous sodium  
20 hydrogencarbonate solution (15 ml) and water (10 ml) were added and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 ml $\times$ 3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, ethyl  
25 acetate/methanol = 1/0 $\rightarrow$ 9/1 $\rightarrow$ 6/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol, and 1N hydrogen chloride (diethyl ether solution, 2 ml) was added. The mixture was concentrated under reduced pressure and diethyl ether was added to the residue and  
30 the precipitate was collected by filtration. The precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (380 mg, 0.81 mmol, yield 81%) as a hygroscopic pale-yellow amorphous.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9–2.15 (2H, m), 2.3–4.0 (17H, m), 2.78 (3H, s),

6.61 (1H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{33}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$ : C, 67.47; H, 7.42; Cl, 7.38; N, 8.74. Found: C, 67.48; H, 7.44; Cl, 7.40; N, 8.70.

#### Example 26

5 1-methyl-5-oxo-N-[3-(4-phenoxy-1-piperidinyl)propyl]-N-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 25 using 4-phenoxy-piperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 78%.

10  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.7-2.35 (7H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.85-3.85 (11H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.6 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ : C, 64.20; H, 7.38; Cl, 7.29; N, 8.64. Found: C, 64.17; H, 7.50; Cl, 7.99; N, 8.66.

#### 15 Example 27

1-methyl-5-oxo-N-phenyl-N-(3-{4-[(E)-2-phenylethenyl]-1-piperidinyl}propyl)-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 25 using 4-[(E)-2-phenylethenyl]piperidine hydrochloride, the  
20 title compound was obtained, yield 89%.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.55-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (5H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=9.3, 17.2Hz$ ), 2.66 (1H, dd,  $J=6.3, 17.2Hz$ ), 2.78 (3H, s), 2.85-3.75 (9H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.30 (1H, dd,  $J=6.5, 16.0Hz$ ), 6.56 (1H, d,  $J=16.0Hz$ ), 7.25-7.65 (10H, m).

25 Anal. Calcd for  $C_{28}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 68.23; H, 7.61; Cl, 7.19; N, 8.53. Found: C, 68.18; H, 7.44; Cl, 7.20; N, 8.52.

#### Example 28

1-methyl-5-oxo-N-[3-(4-phenethyl-1-piperidinyl)propyl]-N-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

30 By reactions and purification similar to those in Example 25 using 4-phenethylpiperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 62%.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.3-1.85 (5H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=8.7, 17.7Hz$ ), 2.55-3.65 (12H, m), 2.77 (3H, s), 3.75-3.95

(2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 66.98; H, 8.03; Cl, 7.06; N, 8.37. Found: C, 66.99; H, 8.10; Cl, 7.52; N, 8.31.

#### Example 29

5 *N*-{3-[4-(benzyloxy)-1-piperidinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 25 using 4-(benzyloxy)piperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 75%.

10  $^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.7-2.4 (6H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=8.8$ , 17.4Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=6.1$ , 17.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.65 (9H, m), 3.75-4.0 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45 (5H, s), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{35}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 65.27; H, 7.55; Cl, 7.14; N, 8.46. Found: C, 65.27; H, 7.63; Cl, 7.14; N, 8.51.

#### Example 30

*N*-{3-[4-(diphenylmethyl)-1-piperidinyl]propyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide fumarate

20 By reactions and purification similar to those in Example 25 using 4-(diphenylmethyl)piperidine hydrochloride, the title compound was obtained, yield 70%.

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.0-1.3 (2H, m), 1.3-1.75 (4H, m), 1.95-2.55 (5H, m), 2.62 (3H, s), 2.8-3.1 (3H, m), 3.13 (1H, t,  $J=9.2Hz$ ), 3.37 (1H, dd,  $J=6.1$ , 9.2Hz), 3.5-3.7 (4H, m), 3.54 (1H, d,  $J=11.0Hz$ ), 6.57 (2H, s), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for  $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ : C, 70.41; H, 6.96; N, 6.66. Found: C, 70.48; H, 7.06; N, 6.67.

#### Example 31

30 *N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-*N*-(4-methylphenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

To a mixture of 1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (358 mg, 2.5 mmol), DMF (0.023 ml) and dichloromethane (10 ml) was added oxalyl chloride (0.256 ml, 3.0 mmol) under ice-cooling and the mixture was stirred at the same temperature for

15 min and 1 h until it reached room temperature. The obtained solution was added to a mixture of the compound (395 mg, 1.0 mmol) obtained in Reference Example 9, triethylamine (1.39 ml, 10 mmol) and dichloromethane (15 ml) at -20°C with stirring and 5 1 h until it reached 0°C. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (15 ml) was added. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was extracted with ethyl acetate (15 ml×3). The organic layer was washed successively with saturated aqueous sodium 10 hydrogencarbonate solution (5 ml×3) and saturated brine (5 ml), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1). The objective fraction was 15 concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved in methanol. 1N Hydrogen chloride (diethyl ether solution, 2 ml) was added and the mixture was concentrated under reduced pressure. Diethyl ether was added to the residue and the precipitate was collected by filtration. The 20 precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (409 mg, 0.84 mmol, yield 85%) as a hygroscopic pale-yellow amorphous.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, J=9.9, 16.5Hz), 2.3-2.6 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 25 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 67.96; H, 7.98; Cl, 7.16; N, 8.49. Found: C, 67.99; H, 7.94; Cl, 7.45; N, 8.28.

### Example 32

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(4-*tert*-butylphenyl)-1- 30 methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 11, the title compound was obtained, yield 75%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.31 (9H, s), 1.35-1.95 (7H, m), 2.11 (1H,



dd, J=9.6, 16.4Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz).  
Anal. Calcd for  $C_{31}H_{43}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 69.34; H, 8.48; Cl, 6.60; N, 7.83. Found: C, 69.27; H, 8.52; Cl, 6.40; N, 7.82.

5 **Example 33**

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(5-indanyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 12, the  
10 title compound was obtained, yield 69%.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.44-1.58 (2H, m), 1.88-2.14 (7H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.81-2.98 (6H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.28-3.53 (5H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.22-7.43 (7H, m).

15 Anal. Calcd for  $C_{30}H_{39}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$ : C, 67.08; H, 8.07; N, 7.82. Found: C, 67.19; H, 7.97; N, 8.01.

**Example 34**

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

20 By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 13, the title compound was obtained, yield 88%.

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.7, 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=7.0Hz),  
25 2.75-3.0 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.65 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.2-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 65.83; H, 7.73; Cl, 6.94; N, 8.22. Found: C, 65.79; H, 7.70; Cl, 6.98; N, 8.06.

30 **Example 35**

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 14, the

title compound was obtained, yield 78%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.7 (2H, m), 1.7-2.1 (5H, m), 2.46 (1H, dd, J=8.6, 17.4Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=6.0Hz), 2.75-4.1 (11H, m), 2.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.9-7.1  
5 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=8.2Hz), 7.2-7.5 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 64.18; H, 7.69; Cl, 6.53; N, 7.74. Found: C, 64.21; H, 7.69; Cl, 6.65; N, 7.77.

#### Example 36

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(3,4-diethoxyphenyl)-1-  
10 methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 15, the title compound was obtained, yield 78%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.52 (8H, m), 1.82-2.00 (5H, m), 2.46-2.64  
15 (5H, m), 2.70-2.95 (5H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.30-3.56 (6H, m), 4.10-4.22 (4H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 64.62; H, 8.05; N, 7.29. Found: C, 64.39; H, 8.11; N, 7.42.

#### 20 Example 37

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(4-chlorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 16, the  
25 title compound was obtained, yield 86%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=9.6, 17.6Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.64 (2H, d, J=7.2Hz), 2.75-3.65 (9H, m), 2.78 (3H, s), 3.65-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).

30 Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 62.93; H, 7.08; Cl, 13.76; N, 8.15. Found: C, 63.04; H, 7.14; Cl, 13.60; N, 8.16.

#### Example 38

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(3-chlorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 17, the title compound was obtained, yield 79%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.85-2.03 (5H, m), 2.47-2.95 (9H, m), 3.06-3.59 (7H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 7.25-7.55 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.7H<sub>2</sub>O: C, 62.71; H, 7.10; N, 8.13. Found: C, 62.77; H, 7.05; N, 8.24.

#### Example 39

10 N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(3,4-difluorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 19, the title compound was obtained, yield 80%.

15 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.89-2.00 (5H, m), 2.48-2.64 (4H, m), 2.77-2.94 (5H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.30-3.55 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.20-7.46 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 62.74; H, 6.86; N, 8.13. Found: C, 62.44; H, 6.88; N, 8.27.

#### 20 Example 40

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(2,4-difluorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 20, the title compound was obtained, yield 63%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.43-1.58 (2H, m), 1.88-1.95 (5H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 2.77-2.91 (5H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.36-3.55 (4H, m), 3.66-3.82 (2H, m), 7.10-7.49 (8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 61.88; H, 6.92; N, 8.02. Found: C, 62.14; H, 6.95; N, 8.26.

#### Example 41

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-(2,6-difluorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example

31 using the compound obtained in Reference Example 21, the title compound was obtained, yield 88%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.58 (2H, m), 1.76-2.07 (5H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 2.71-2.94 (5H, m), 3.08-3.29 (3H, m), 3.42-3.56 (4H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 7.19-7.38 (7H, m), 7.53-7.58 (1H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.67; H, 6.94; N, 7.99. Found: C, 61.52; H, 6.92; N, 8.29.

#### Example 42

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 22, the title compound was obtained, yield 68%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.58 (2H, m), 1.89-1.96 (5H, m), 2.47-2.64 (4H, m), 2.77-2.95 (5H, m), 3.01-3.13 (2H, m), 3.32-3.56 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.50; H, 6.39; N, 7.84. Found: C, 60.70; H, 6.71; N, 8.16.

#### Example 43

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-(4-trifluoromethylphenyl)-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 23, the title compound was obtained, yield 70%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.44-1.57 (2H, m), 1.70-1.85 (5H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.13-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.47; H, 6.63; N, 7.68. Found: C, 61.43; H, 6.73; N, 7.97.

#### Example 44

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1-methyl-5-oxo-3-

pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 24, the title compound was obtained, yield 50%.

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44-1.51 (2H, m), 1.89-2.01 (5H, m), 2.45-2.63 (4H, m), 2.69-2.96 (5H, m), 3.08-3.85 (9H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 8.06 (2H, s), 8.26 (1H, s).

**Example 45**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-(4-trifluoromethoxyphenyl)-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 25, the title compound was obtained, yield 60%.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45-1.58 (2H, m), 1.69-1.85 (5H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.12-3.46 (4H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.47-7.61 (4H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.53; H, 6.46; N, 7.44. Found: C, 59.31; H, 6.54; N, 7.70.

20 **Example 46**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-*N*-(1-naphthyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 26, the title compound was obtained, yield 67%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43-1.56 (2H, m), 1.86-2.10 (5H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.86-3.40 (8H, m), 3.47-3.57 (4H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.54-7.82 (5H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.05; H, 7.55; N, 7.68. Found: C, 67.79; H, 7.47; N, 7.62.

30 **Example 47**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3-biphenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example

31 using the compound obtained in Reference Example 27, the title compound was obtained, yield 85%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.3-2.0 (7H, m), 2.14 (1H, dd, J=9.5, 17.3Hz), 2.4-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.6-  
5 3.85 (2H, m), 7.1-7.8 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 71.40; H, 7.44; Cl, 6.39; N, 7.57. Found: C, 71.31; H, 7.49; Cl, 6.37; N, 7.53.

#### Example 48

N-[3-(benzyloxy)phenyl]-N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-  
10 methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 28, the title compound was obtained, yield 82%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.09 (1H, dd, J=10.0, 17.2Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-  
15 3.75 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.9-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 69.78; H, 7.41; Cl, 6.06; N, 7.18. Found: C, 69.72; H, 7.42; Cl, 5.94; N, 7.16.

#### Example 49

20 N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide hydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 29, the title compound was obtained, yield 78%.

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.3-1.95 (7H, m), 2.10 (1H, dd, J=9.4, 16.8Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·HCl·0.6H<sub>2</sub>O: C, 69.57; H, 7.42; Cl, 6.04; N, 7.16. Found: C, 69.60; H, 7.38; Cl, 6.14; N, 7.18.

#### 30 Example 50

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-N-phenyl-trans-4-cotininecarboxamide dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 10 and

*trans*-4-cotininecarboxylic acid, the title compound was obtained, yield 93%.

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.42-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (5H, m), 2.60-2.63 (5H, m), 2.69-2.92 (5H, m), 3.02-3.60 (6H, m), 5.04 (1H, d, J=6.0Hz), 7.24-7.41 (10H, m), 7.97 (1H, t, J=7.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.4Hz), 8.55 (1H, d, J=1.8Hz), 8.77 (1H, d, J=5.2Hz).  
Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·1.5H<sub>2</sub>O: C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18. Found: C, 62.80; H, 7.29; N, 8.88.

#### Example 51

1-benzyl-N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-N-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 44, the title compound was obtained, yield 68% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.33 (2H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.68-2.90 (3H, m), 2.92-3.12 (2H, m), 3.53 (1H, dd, J = 7.6, 5.4 Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.43 (1H, d, J = 14.6 Hz), 7.00-7.30 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 76.41; H, 7.77; N, 8.10. Found: C, 76.37; H, 7.63; N, 8.23.

#### Example 52

N-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-N,1-diphenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 43, the title compound was obtained, yield 62% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-2.00 (9H, m), 2.27-2.45 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.81-2.99 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.62 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.71-3.79 (2H, m), 4.18 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.09-7.53 (15H, m).

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 76.16; H, 7.59; N, 8.33.

Found: C, 75.91; H, 7.85; N, 8.35.

**Example 53**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-cyclohexyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

5 By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 45, the title compound was obtained, yield 57% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.86 (19H, m), 2.15-2.32 (3H, m), 2.50  
10 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.58-2.70 (1H, m), 2.67-3.06 (3H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.56-3.94 (4H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 75.26; H, 8.68; N, 8.23.

Found: C, 75.19; H, 8.37; N, 8.32.

**Example 54**

15 *N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-butyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 46, the title compound was obtained, yield  
20 46% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.05-1.90 (13H, m),  
2.22 (1H, dd, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.50  
(2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 16.8, 8.8 Hz), 2.75-2.90  
(2H, m), 2.94-3.45 (4H, m), 3.62-3.75 (3H, m), 7.10-7.50 (10H,  
25 m).

Anal. Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 74.34; H, 8.73; N, 8.67.

Found: C, 74.60; H, 8.77; N, 8.89.

**Example 55**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-1-phenethyl-*N*-  
30 phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 47, the title compound was obtained, yield 59% (oil).



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.12-1.37 (2H, m), 1.38-1.90 (7H, m), 2.13-2.31 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-2.85 (5H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.44 (2H, t like, J = 7.4 Hz), 3.54-3.59 (1H, m), 3.69 (2H, t like, J = 7.4 Hz), 7.07-7.44 (15H, m).

5 **Example 56**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-*N*-phenyl-1-(3-phenylpropyl)-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and  
10 Reference Example 48, the title compound was obtained, yield 84% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.31 (2H, m), 1.35-1.91 (9H, m), 2.13-2.32 (3H, m), 2.49-2.71 (5H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.13 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.22-3.43 (2H, m), 3.59-3.74 (3H, m), 7.10-7.48  
15 (15H, m).

**Example 57**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and  
20 Reference Example 49, the title compound was obtained, yield 81% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.85 (9H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.65-2.83 (3H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.51 (1H, dd, J = 8.0, 5.8 Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.27 (1H, d, J = 14.8 Hz), 4.36 (1H, d, J = 14.8 Hz), 6.80-6.86 (2H, m),  
25 7.07-7.45 (12H, m).

**Example 58**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide  
30

To a mixed solution of the compound (65 mg, 0.12 mmol) obtained in Example 57 in acetonitrile/water (1.5 mL/0.5 mL) was added CAN (132 mg, 0.24 mmol) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. CAN (66 mg, 0.12 mmol)

was added and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. Water (5 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL×2). The organic layer was washed with saturated aqueous sodium  
5 hydrogencarbonate solution (10 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. The obtained oil was purified by column chromatography (basic alumina activity III, 20 g, eluted with ethyl acetate/methanol = 9/1) to give the title compound (25 mg,  
10 50%, oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10–1.33 (2H, m), 1.38–1.87 (7H, m), 2.08–2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.59–2.85 (3H, m), 3.09–3.28 (2H, m), 3.55–3.75 (3H, m), 5.42 (1H, br), 7.10–7.49 (10H, m).

15 MS  $m/z = 420$  ( $\text{MH}^+$ ).

#### Example 59

1-benzyl-*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3,4-dichlorophenyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example  
20 31 using the compounds obtained in Reference Example 18 and Reference Example 44, the title compound was obtained, yield 58% (oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10–1.38 (2H, m), 1.38–1.86 (7H, m), 2.22–2.40 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66–2.82 (3H, m),  
25 2.90–3.15 (2H, m), 3.45–3.70 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz), 7.10–7.40 (11H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

#### Example 60

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3,4-dichlorophenyl)-5-  
30 oxo-1-phenethyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 18 and Reference Example 47, the title compound was obtained, yield 40% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.87 (7H, m), 2.17-2.30 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-3.04 (6H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.11-7.31 (11H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz).

5 **Example 61**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(3,4-dichlorophenyl)-5-oxo-1-(3-phenylpropyl)-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 18 and  
10 Reference Example 48, the title compound was obtained, yield 75% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.37 (2H, m), 1.38-1.85 (9H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.49-2.68 (5H, m), 2.78-2.98 (3H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.29 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.58-3.71 (3H, m), 7.00  
15 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 7.03-7.31 (11H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

**Example 62**

*N*-benzyl-*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

20 To a solution of the compound (200 mg, 0.62 mmol) obtained in Reference Example 32 in acetonitrile (6 mL) were added 1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (89 mg, 0.62 mmol) and, 1-hydroxybenzotriazole monohydrate (104 mg, 0.68 mmol), and dicyclohexylcarbodiimide (141 mg, 0.68 mmol) was  
25 added. This mixture was stirred at 80°C for 1 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and ethyl acetate (20 mL) was added, and an insoluble material was filtered off. The mother liquor was washed with 2N aqueous sodium hydroxide solution (5 mL), dried over anhydrous  
30 magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The obtained oil was purified by column chromatography (basic alumina activity III, 35 g, eluted with ethyl acetate) to give the title compound (125 mg, 45%, oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ca. 1:1 isomer mixture) δ 1.10-1.40 (2H, m),

1.41-1.88 (7H, m), 2.19-2.78 (8H, m), 2.80 (1.5H, s), 2.88 (1.5H, s), 3.21-3.82 (5H, m), 4.48-4.73 (2H, m), 7.11-7.37 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ : C, 74.38; H, 8.36; N, 9.29.

5 Found: C, 74.38; H, 8.49; N, 9.09.

#### Example 63

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(4-hydroxybenzyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 10 62 using the compounds obtained in Reference Example 33, the title compound was obtained, yield 45% (oil).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10-2.00 (11H, m), 2.18-2.90 (9H, m), 3.20-3.83 (5H, m), 4.32 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 4.41 (1H, s), 4.69 (1H, d,  $J = 14.4$  Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 15 7.02 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.11-7.32 (5H, m).

#### Example 64

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-*N*-(1-naphthylmethyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 20 31 using the compounds obtained in Reference Example 34, the title compound was obtained, yield 87% (oil).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) (ca. 0.4:0.6 isomer mixture)  $\delta$  1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.93 (7H, m), 2.17 (0.60 $\times$ 2H, t like,  $J = 6.8$  Hz), 2.32 (0.40 $\times$ 2H, t like,  $J = 7.4$  Hz), 2.49-3.00 (9H, m), 3.10-3.83 (5H, 25 m), 5.00-5.23 (2H, m), 7.11-7.60 (9H, m), 7.80-8.00 (3H, m).

#### Example 65

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-methyl-*N*-(2-naphthylmethyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 30 62 using the compounds obtained in Reference Example 35, the title compound was obtained, yield 64% (oil).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) (ca. 1:1 isomer mixture)  $\delta$  1.06-2.00 (9H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.60-2.89 (6H, m), 3.20-3.84 (5H, m), 4.66-4.89 (2H, m), 7.11-7.88 (12H, m).

#### Example 66

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidiny)propyl]-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-indene-2-yl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 41, the title compound was obtained, yield 54% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ca. 1:1 isomer mixture) δ 1.00-1.90 (9H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2Hz), 2.59-2.80 (4H, m), 2.86 (0.5×3H, s), 2.87 (0.5×3H, s), 2.98-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.59 (2H, m), 3.69-3.82 (1H, m), 4.60-4.80 (0.5H, m), 5.01-5.16 (0.5H, m), 7.10-7.27 (9H, m).

#### Example 67

*N*-benzyl-*N*-{3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]propyl}-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 62 using the compounds obtained in Reference Example 36, the title compound was obtained, yield 54% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ca. 0.4:0.6 isomer mixture) δ 1.60-1.90 (5H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.30-2.53 (5H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.82 (0.6×3H, s), 2.87 (0.4×3H, s), 3.27-3.90 (5H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 7.13-7.46 (9H, m).

#### Example 68

*N*-{3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]propyl}-*N*-isopropyl-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 62 using the compounds obtained in Reference Example 37, the title compound was obtained, yield 11% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) (ca. 0.35:0.65 isomer mixture) δ 1.18 (0.35×6H, d, J = 7.0 Hz), 1.24 (0.65×6H, d, J = 7.0 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.40-2.95 (11+0.65H, m), 3.24 (2H, dd, J = 10.0, 6.0 Hz), 3.38-3.55 (2+0.35H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.90-4.10 (0.65H, m), 4.55-4.70 (0.35H, m), 7.28-7.50 (4H, m).

#### Example 69

*N*-{3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]propyl}-*N*-

cyclohexyl-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 38, the title compound was obtained, yield 57% (oil).

5  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00-2.20 (15H, m), 2.37-3.00 (12H, m), 3.15-4.40 (7H, m), 7.29-7.48 (4H, m).

**Example 70**

*N*-{3-[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-1-piperidinyl]propyl}-*N*-cyclopentyl-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

10 By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 39, the title compound was obtained, yield 77% (oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ca. 0.3:0.7 isomer mixture)  $\delta$  0.80-2.00 (11H, m), 2.02-2.20 (2H, m), 2.30-2.80 (9H, m), 2.85 (3H, s), 3.15-15 3.35 (2H, m), 3.37-3.55 (3H, m), 3.57-3.85 (1H, m), 3.95-4.20 (0.7H, m), 4.35-4.60 (0.3H, m), 7.29-7.50 (4H, m).

**Example 71**

*N*-{3-[4-(4-fluorobenzoyl)-1-piperidinyl]-2-hydroxypropyl}-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

20 By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 42, the title compound was obtained, yield 50% (oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76-2.50 (9H, m), 2.61-3.26 (6H, m), 2.78 (3H, s), 3.51-4.01 (5H, m), 7.10-7.46 (7H, m), 7.92-8.00 (2H, m).

25 Mass :  $\text{MH}^+ = 482$

**Example 72**

1-benzyl-*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-*N*-(1-naphthylmethyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

30 By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compound obtained in Reference Example 44, the title compound was obtained, yield 82% (oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (ca. 0.4:0.6 isomer mixture)  $\delta$  1.00-1.35 (2H, m), 1.36-1.90 (7H, m), 2.14 (0.60 $\times$ 2H, t like,  $J = 6.6$  Hz), 2.29 (0.40 $\times$ 2H, t like,  $J = 7.5$  Hz), 2.49 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.55-

2.97 (4H, m), 3.09-3.70 (5H, m), 4.30-4.67 (2H, m), 5.02 (0.8H, s), 5.09 (1.2H, s), 7.11-7.60 (14H, m), 7.78-7.95 (3H, m).

**Example 73**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-(cyclohexylmethyl)-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 52, the title compound was obtained, yield 70% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80-1.03 (2H, m), 1.04-1.38 (5H, m), 1.39-1.90 (13H, m), 2.16-2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.61-3.20 (7H, m), 3.63-3.75 (3H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

**Example 74**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 51, the title compound was obtained, yield 82% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.85 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66-2.80 (3H, m), 2.96-3.10 (2H, m), 3.45-3.72 (3H, m), 4.35 (2H, s), 6.94-7.50 (14H, m).

**Example 75**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-5-oxo-*N*-phenyl-1-(4-pyridylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Example 31 using the compounds obtained in Reference Example 10 and Reference Example 50, the title compound was obtained, yield 63% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.86 (9H, m), 2.24-2.41 (3H, m), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.70-2.90 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.50-3.74 (3H, m), 4.40 (2H, s), 7.05-7.50 (12H, m), 8.55 (2H, d, J = 5.8 Hz).

### Reference Example 1

1-methyl-5-oxo-N-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

To a solution of 1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (8.59 g, 60 mmol), aniline (5.59 g, 60 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (8.92 g, 66 mmol) in DMF (60 ml) was added N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (17.25 g, 90 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (120 ml) was added to the residue. The mixture was extracted with dichloromethane (120 ml×5). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 170 g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure and diethyl ether was added to the residue. The precipitate was collected by filtration. The precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (11.04 g, 51 mmol, 84%) as white crystals.

mp 163-165°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.67 (1H, dd, J=9.9, 17.1Hz), 2.81 (1H, dd, J=8.4, 17.1Hz), 2.88 (3H, s), 3.15-3.31 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.77 (1H, dd, J=7.0, 9.6Hz), 7.14 (1H, t, J=7.3Hz), 7.34 (2H, dd, J=7.3, 8.0Hz), 7.53 (2H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 66.00; H, 6.44; N, 12.89.

### Reference Example 2

N-(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Reference Example 1 using 3,4-dichloroaniline, the title compound was obtained, yield 58%.

mp 164-166°C



<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.67 (1H, dd, J=10.0, 17.0Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.8, 17.0Hz), 2.89 (3H, s), 3.16-3.33 (1H, m), 3.59 (1H, dd, J=9.6, 9.6Hz), 3.78 (1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, br s).

5 Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 50.19; H, 4.21; Cl, 24.69; N, 9.76. Found: C, 50.22; H, 4.26; Cl, 24.54; N, 9.94.

### Reference Example 3

*N*-(3-chloropropyl)-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

10 The compound (2.00g, 9.2 mmol) obtained in Reference Example 1 was dissolved in DMF (20 ml) and sodium hydride (60%, 733 mg, 18 mmol) was added under ice-cooling. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Then, 1-bromo-3-chloropropane (1.81 ml, 18 mmol) was added and the mixture was  
15 stirred for 30 min under ice-cooling and for 1 h while allowing the mixture to warm to room temperature. Water (100 ml) was added under ice-cooling, and the mixture was extracted with ethyl acetate (15 ml×3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced  
20 pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 60 g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure to give the title compound (2.43g, purity about 80% from <sup>1</sup>H NMR) as a colorless oil.

25 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J=9.3, 17.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=8.5, 17.0Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.8Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (1H, dd, J=7.0, 8.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

### 30 Reference Example 4

*N*-(4-chlorobutyl)-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Reference Example 3 using 1-bromo-4-chlorobutane, the title

compound was obtained.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58–1.89 (4H, m), 2.23 (1H, dd,  $J=9.3$ , 16.7Hz), 2.60–2.80 (4H, m), 2.97–3.25 (2H, m), 3.50–3.81 (5H, m), 7.11–7.20 (2H, m), 7.36–7.53 (3H, m).

5 **Reference Example 5**

*N*-(5-chloropentyl)-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

By reactions and purification similar to those in Reference Example 3 using 1-bromo-5-chloropentane, the title  
10 compound was obtained.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35–1.87 (6H, m), 2.23 (1H, dd,  $J=9.3$ , 16.3Hz), 2.60–2.80 (4H, m), 2.95–3.24 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.59–3.77 (3H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.38–7.53 (3H, m).

15 **Reference Example 6-1**

2-{[(1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinyl)carbonyl]anilino}ethyl acetate

The compound (2.00 g, 9.2 mmol) obtained in Reference Example 1 was dissolved in DMF (20 ml) and sodium hydride (60%,  
20 916 mg, 23 mmol) was added under ice-cooling. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Then bromoethyl acetate (3.05 ml, 28 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 min under ice-cooling and at room temperature for 6 h. The reaction mixture was poured into 0.5N  
25 hydrochloric acid (100 ml) under ice-cooling and the mixture was extracted with ethyl acetate (50 ml $\times$ 3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 70 g, ethyl  
30 acetate/methanol=1/0 $\rightarrow$ 95/5). The objective fraction was concentrated under reduced pressure to give the title compound (2.43 g, 8.0 mmol, 87%), mp 72–74°C.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.28 (1H, dd,  $J=9.4$ , 16.4Hz), 2.75 (1H, dd,  $J=7.8$ , 16.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.1–3.35

(2H, m), 3.6-3.8 (1H, m), 4.22 (2H, q, J=7.2Hz), 4.26 (1H, d, J=17.1Hz), 4.45 (1H, d, J=17.1Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

#### Reference Example 6-2

2-{[(1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinyl)carbonyl]anilino}acetic acid

5 The compound (1.83 g, 6.0 mmol) obtained in Reference Example 6-1 was dissolved in methanol (20 ml) and 8N aqueous sodium hydroxide solution (1.5 ml) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 h. 1N Hydrochloric acid (13 ml) was added and the mixture was concentrated under reduced  
10 pressure. Ethyl acetate was added to the residue and the mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate. An insoluble material was filtrated and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.54 g, 5.6 mmol, 93%).

15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.35 (1H, dd, J=9.0, 17.0Hz), 2.75-2.95 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=17.4Hz), 4.45 (1H, d, J=17.4Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

#### Reference Example 6-3

N-(2-hydroxyethyl)-1-methyl-5-oxo-N-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide  
20

The compound (829 mg, 3.0 mmol) obtained in Reference Example 6-2 and triethylamine (0.627 ml, 4.5 mmol) were dissolved in THF (15 ml) and ethyl chloroformate (0.43 ml, 4.5 mmol) was added at -15°C. The mixture was stirred at from -15°C  
25 to -10°C for 30 min. Then, a solution of sodium borohydride (227 mg, 6.0 mmol) in water (1.5 ml) was added at -10°C, and the mixture was stirred at from -10°C to 0°C for 1 h. 1N Hydrochloric acid was added at 0°C and the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was extracted  
30 with dichloromethane. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 10 g, ethyl acetate/methanol=1/0→95/5). The objective fraction was concentrated under reduced pressure to

give the title compound (662 mg, 2.5 mmol, 84%) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (1H, dd, J=9.5, 16.9Hz), 2.71 (1H, dd, J=8.4, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.25 (1H, m), 3.22 (1H, t, J=8.9Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.6, 8.9Hz), 3.7-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

#### Reference Example 6-4

*N*-(2-chloroethyl)-*N*-phenyl-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

10 A mixture of the compound (659 mg, 2.5 mmol) obtained in Reference Example 6-3, triphenylphosphine (857 mg, 3.3 mmol) and carbon tetrachloride (10 ml) was stirred with reflux under heating for 1 h. An insoluble material was filtrated and the insoluble material was washed with ethyl acetate. The filtrate  
15 was concentrated under reduced pressure and the residue was subjected to column chromatography (silica gel 40 g, ethyl acetate/methanol=1/0→95/5). The objective fraction was concentrated under reduced pressure and diethyl ether was added to the residue. The precipitate was collected by filtration.  
20 The precipitate was washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (366 mg, 1.3 mmol, 52%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25 (1H, dd, J=9.3, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.2, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.21 (1H, t, J=8.9Hz), 3.55-3.75 (3H, m), 4.00 (1H, dt, J=13.9, 6.2Hz), 4.11  
25 (1H, dt, J=13.9, 6.6Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

#### Reference Example 7

*N*-(3-chloropropyl)-*N*-(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxamide

30 By reactions and purification similar to those in Reference Example 3 using the compound obtained in Reference Example 2, the title compound was obtained, purity about 50% from <sup>1</sup>H NMR.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=9.7,

17.1Hz), 2.6-2.8 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.24 (1H, t, J=9.2Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66 (1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz).

#### 5 Reference Example 8-1

*N*-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

The compound (2.40 g, 11 mmol) obtained in Reference Example 1 was dissolved in DMF (22 ml) and sodium hydride (60%, 10 880 mg, 22 mmol) was added under ice-cooling. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h. Then, 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (2.58 ml, 22 mmol) was added and the mixture was stirred at 80°C for 12 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and water (45 ml) was added. 15 The mixture was extracted with dichloromethane (45 ml×3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 70 g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1). The objective fraction was 20 concentrated under reduced pressure and the residue was recrystallized from a mixed solvent of diisopropyl ether and ethyl acetate. The precipitate was collected by filtration, and the precipitate was washed with diisopropyl ether and dried under reduced pressure to give the title compound (2.47 g, 7.8 25 mmol, 70%) as pale-yellow crystals, mp 108-110°C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (2H, dt, J=4.4, 7.3Hz), 2.23 (1H, dd, J=9.1, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.0, 16.9Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.75-4.0 (6H, m), 4.93 (1H, t, J=4.4Hz), 7.15-7.25 (2H, 30 m), 7.35-7.55 (3H, m).

#### Reference Example 8-2

*N*-[2-formylethyl]-1-methyl-5-oxo-*N*-phenyl-3-pyrrolidinecarboxamide

The compound (1.95 g, 6.1 mmol) obtained in Reference

Example 8-1 was dissolved in 1N hydrochloric acid (10 ml) and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The mixture was extracted with dichloromethane (20 ml×3) and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the title compound (1.66 g, 6.1 mmol, 99%) as a pale-yellow oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (1H, dd, J=9.4, 16.6Hz), 2.6-2.8 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.61 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.98 (1H, dt, J=14.0, 6.6Hz), 4.14 (1H, dt, J=14.0, 6.9Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 9.77 (1H, t, J=1.9Hz).

#### Reference Example 9

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-methylaniline dihydrochloride

To a solution of 4-benzylpiperidine (3.51 g, 20 mmol) and DBU (0.030 ml, 0.2 mmol) in THF (40 ml) was added dropwise with stirring a solution of acrolein (90%, 1.49 ml, 20 mmol) in THF (5 ml) at -20°C over 5 min. The mixture was stirred for 1 h while raising the temperature of the mixture from -20°C to -10°C. Then, *p*-toluidine (2.14g, 20 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (8.48 g, 40 mmol) were successively added at -10°C and the mixture was stirred for 23 h while raising the temperature of the mixture to room temperature. A saturated aqueous sodium hydrogencarbonate solution (160 ml) and water were added and the mixture was extracted with ethyl acetate (60 ml×3). The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel 100g, ethyl acetate/methanol=1/0→9/1→4/1). The objective fraction was concentrated under reduced pressure to give N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-methylaniline (4.07 g, 12.6 mmol, 63%) as an oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.95 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.42 (2H, t, J=6.8Hz), 2.55 (2H, d, J=6.6Hz), 2.85-3.0 (2H, m), 3.13 (2H, t,

J=6.4Hz), 6.51 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.1-7.35 (5H, m).

2-Propanol (20 ml) and 4N hydrogen chloride (ethyl acetate solution, 8 ml) were added to N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-methylaniline (4.07 g, 12.6 mmol) and the precipitate was collected by filtration. The precipitate was washed with 2-propanol and dried under reduced pressure to give the title compound (4.52 g, 11 mmol, 57%) as white crystals.

mp 182-192°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 7.1-7.45 (9H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93. Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

#### 15 Reference Example 10

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]aniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using aniline, the title compound was obtained, yield 47%.

20 mp 217°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.44-1.56 (2H, m), 1.81-1.84 (3H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.62 (2H, d, J=6.6Hz), 2.85-2.96 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18.

25 Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

#### Reference Example 11

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-*tert*-butylaniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-*tert*-butylaniline, the title compound was obtained, yield 51%.

mp 203-213°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.27 (9H, s), 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.0-3.7 (6H, m), 7.1-

7.4 (7H, m), 7.44 (2H, d, J=8.4Hz).

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{36}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.2H_2O$ : C, 68.07; H, 8.77; Cl, 16.07; N, 6.35. Found: C, 68.10; H, 8.80; Cl, 15.85; N, 6.35.

#### Reference Example 12

5 N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-5-indanylamine  
dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 5-aminoindan, the title compound was obtained, yield 28%.

10 mp 175°C (dec)

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.42-1.50 (2H, m), 1.87-1.93 (3H, m), 2.08-2.15 (4H, m), 2.61 (2H, d, J=6.6Hz), 2.82-2.94 (6H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.26-3.54 (4H, m), 7.12 (1H, d, J=7.8Hz), 7.24-7.41 (7H, m).

15 Anal. Calcd for  $C_{24}H_{32}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ : C, 67.67; H, 8.25; N, 6.57. Found: C, 67.73; H, 7.97; N, 6.50.

#### Reference Example 13

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-methoxyaniline  
dihydrochloride

20 By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-methoxyaniline, the title compound was obtained, yield 38%.

mp 154-159°C (dec)

25  $^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.95 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 3.76 (3H, s), 7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.1-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{30}N_2O \cdot 2HCl \cdot 0.4H_2O$ : C, 63.12; H, 7.90; Cl, 16.94; N, 6.69. Found: C, 63.12; H, 7.84; Cl, 16.71; N, 6.78.

#### Reference Example 14

30 N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dimethoxyaniline  
dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3,4-dimethoxyaniline, the title compound was obtained, yield 61%.



mp 149-159°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-3.0 (2H, m), 3.0-3.65 (6H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.05-7.4 (6H, m).

5 Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.13; H, 7.90; Cl, 15.43; N, 6.10. Found: C, 60.13; H, 7.72; Cl, 15.26; N, 6.06.

#### Reference Example 15

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-diethoxyaniline dihydrochloride

10 By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3,4-diethoxyaniline, the title compound was obtained, yield 24%.

mp 160°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.38-1.51 (8H, m), 1.89-1.96 (3H, m), 2.10-2.19  
15 (2H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.86-2.94 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.13-4.23 (4H, m), 7.02-7.39 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.51; H, 8.23; N, 5.83. Found: C, 62.30; H, 8.10; N, 5.84.

#### 20 Reference Example 16

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-chloroaniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-chloroaniline, the title compound  
25 was obtained, yield 70%.

mp 155-159°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 6.85 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.4 (7H, m).

30 Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 60.66; H, 7.03; Cl, 25.58; N, 6.74. Found: C, 60.85; H, 6.81; Cl, 25.33; N, 6.79.

#### Reference Example 17

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3-chloroaniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3-chloroaniline, the title compound was obtained, yield 41%.

mp 202°C (dec)

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

#### 10 **Reference Example 18**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-dichloroaniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3,4-dichloroaniline, the title  
15 compound was obtained, yield 53%.

mp 203°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.17-7.30 (6H, m).

20 Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. Found: C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

#### **Reference Example 19**

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,4-difluoroaniline dihydrochloride

25 By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3,4-difluoroaniline, the title compound was obtained, yield 53%.

mp 177°C (dec)

30  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.06-3.10 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 7.11-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 60.43; H, 6.76; N, 6.71. Found: C, 59.93; H, 6.67; N, 6.74.

### Reference Example 20

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-2,4-difluoroaniline  
dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in  
5 Reference Example 9 using 2,4-difluoroaniline, the title  
compound was obtained, yield 43%.

mp 181°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.75 (5H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.50-  
2.54 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.05-3.18 (4H, m), 3.37-3.43  
10 (2H, m), 6.72-6.94 (2H, m), 7.04-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 57.93; H, 6.95; N,  
6.43. Found: C, 57.46; H, 7.04; N, 6.14.

### Reference Example 21

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-2,6-difluoroaniline  
15 dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in  
Reference Example 9 using 2,6-difluoroaniline, the title  
compound was obtained, yield 15%.

mp 168°C (dec)

20 <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.41-1.50 (2H, m), 1.83-2.08 (5H, m), 2.61 (2H,  
d, J=6.4Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 3.12-3.55 (6H, m), 7.06-7.42  
(8H, m).

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>·2HCl: C, 60.43; H, 6.66; N, 6.71.  
Found: C, 60.27; H, 6.66; N, 6.64.

### 25 Reference Example 22

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3-chloro-4-fluoroaniline  
dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in  
Reference Example 9 using 3-chloro-4-fluoroaniline, the title  
30 compound was obtained, yield 40%.

mp 197°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53-1.75 (5H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.50-  
2.55 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.07-3.10 (4H, m), 3.38-3.45  
(2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.84 (1H, dd, J=3.0, 6.0Hz), 7.13-

7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}ClFN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 56.96; H, 6.60; N, 6.33. Found: C, 57.12; H, 6.43; N, 6.46.

#### Reference Example 23

5 N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-(trifluoromethyl)aniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-(trifluoromethyl)aniline, the title compound was obtained, yield 36%.

10 mp 168°C (dec)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.56-1.75 (5H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.6Hz$ ), 7.16-7.40 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{27}F_3N_2 \cdot 2HCl$ : C, 58.80; H, 6.50; N, 6.23.

15 Found: C, 58.64; H, 6.47; N, 6.32.

#### Reference Example 24

N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3,5-bis(trifluoromethyl)aniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline, the title compound was obtained, yield 19%.

mp 185°C (dec)

25  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-1.76 (5H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 7.05-7.34 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{23}H_{26}F_6N_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 51.60; H, 5.65; N, 5.23. Found: C, 51.69; H, 5.54; N, 5.43.

#### Reference Example 25

30 N-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-4-(trifluoromethoxy)aniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-(trifluoromethoxy)aniline, the title compound was obtained, yield 35%.

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.54–1.75 (5H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.50–2.55 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.12–3.19 (4H, m), 3.39–3.45 (2H, m), 6.68 (2H, d, J=8.8Hz), 7.16–7.34 (7H, m).

Anal. Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl·1.1H<sub>2</sub>O: C, 54.45; H, 6.48; N, 5.77. Found: C, 54.26; H, 6.17; N, 5.97.

#### Reference Example 26

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-1-naphthylamine dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 1-aminonaphthalene, the title compound was obtained, yield 48%.

mp 175°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.55–1.75 (5H, m), 2.10–2.20 (2H, m), 2.50–2.55 (2H, m), 2.80–2.90 (2H, m), 3.10–3.18 (2H, m), 3.33–3.45 (4H, m), 6.82–6.86 (1H, m), 7.16–7.37 (7H, m), 7.46–7.50 (2H, m), 7.81–7.86 (1H, m), 8.21–8.26 (1H, m).

Anal. Calcd for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·1.0H<sub>2</sub>O: C, 66.81; H, 7.62; N, 6.23. Found: C, 66.60; H, 7.53; N, 6.25.

#### Reference Example 27

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]-3-phenylaniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 3-aminobiphenyl, the title compound was obtained, yield 55%.

mp 164–169°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4–1.9 (5H, m), 1.9–2.2 (2H, m), 2.45–2.6 (2H, m), 2.7–3.0 (2H, m), 3.0–3.55 (6H, m), 6.95–7.1 (1H, m), 7.1–7.55 (11H, m), 7.64 (2H, d, J=7.0Hz).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>·2HCl·0.9H<sub>2</sub>O: C, 68.46; H, 7.62; Cl, 14.97; N, 5.91. Found: C, 68.55; H, 7.62; Cl, 14.87; N, 5.96.

#### Reference Example 28

3-(benzyloxy)-*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]aniline dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in

Reference Example 9 using 3-(benzyloxy)aniline, the title compound was obtained, yield 58%.

mp 134-139°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.45-2.6  
5 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.08 (2H, s), 6.6-  
6.85 (3H, m), 7.1-7.5 (11H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found: C, 68.90; H, 7.37; Cl, 14.23; N, 5.74.

#### Reference Example 29

10 4-(benzyloxy)-*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidyl)propyl]aniline  
dihydrochloride

By reactions and purification similar to those in Reference Example 9 using 4-(benzyloxy)aniline, the title compound was obtained, yield 72%.

15 mp 160-170°C (dec)

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1.4-1.95 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6  
(2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.12 (2H, s),  
7.05-7.5 (14H, m).

Anal. Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl: C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found: C, 68.73; H, 7.41; Cl, 14.24; N, 5.64.  
20

#### Reference Example 30

3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propylamine

To a solution of 4-benzylpiperidine (24.6 g, 140 mmol) in *N,N'*-dimethylformamide (250 mL) were added *N*-(3-  
25 bromopropyl)phthalimide (37.5 g, 140 mmol) and then potassium  
carbonate (38.7 g, 280 mmol) and the mixture was stirred at  
room temperature for 14 h. Water (200 mL) was added to the  
reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl  
acetate (300 mL×2). The organic layer was washed with water  
30 (400 mL) and saturated sodium chloride solution (400 mL), dried  
over anhydrous magnesium sulfate, filtered (eluted with ethyl  
acetate) through silica gel (100 g) and concentrated under  
reduced pressure. The obtained crude crystals were  
recrystallized from ethyl acetate-hexane to give 2-[3-(4-

benzyl-1-piperidinyl)propyl]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (27.4 g, yield 69%). To a solution of this compound (500 mg, 1.38 mmol) in ethanol (5 mL) was added hydrazine monohydrate (345 mg, 6.9 mmol) and the mixture was refluxed under heating at 90°C for 2 h. After cooling, an insoluble material was filtrated and the mother liquor was concentrated under reduced pressure. A 2*N* aqueous sodium hydroxide solution (10 mL) was added to the residue and the mixture was extracted with a mixed solvent of ethyl acetate/tetrahydrofuran = 1/1 (20 mL×3). The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized from acetonitrile to give the title compound (329 mg, yield 95%).

mp 59–61°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 1.20–1.38 (2*H*, m), 1.40–1.70 (5*H*, m), 1.71–1.89 (2*H*, m), 2.26–2.43 (2*H*, m), 2.53 (2*H*, d, *J* = 6.6 Hz), 2.72 (2*H*, t, *J* = 7.0 Hz), 2.90–3.00 (2*H*, m), 7.10–7.30 (5*H*, m).

#### Reference Example 31

1-(3-aminopropyl)-4-(4-chlorophenyl)-4-piperidinol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 30 using 4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidine, the title compound was obtained, yield 67%.

mp 102–104°C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60–1.80 (5*H*, m), 2.00–2.20 (2*H*, m), 2.30–2.50 (4*H*, m), 2.72 (2*H*, t, *J* = 7.0 Hz), 2.75–2.90 (2*H*, m), 4.80 (2*H*, br), 7.20–7.50 (4*H*, m).

#### Reference Example 32

*N*-benzyl-3-(4-benzyl-1-piperidinyl)-1-propaneamine

To a solution of the compound (500 mg, 2.15 mmol) obtained in Reference Example 30 in tetrahydrofuran (3 mL) was added dropwise a solution of benzaldehyde (323 mg, 2.20 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) at 0°C and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. To this solution was added dropwise a solution of acetic acid (168 mg, 2.80 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) at 0°C, and sodium triacetoxyborohydride

(593 mg, 2.80 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 14 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and a mixed solvent of ethyl acetate/tetrahydrofuran = 1/1 (10 mL) was added. An insoluble material was filtrated and the mother liquor was concentrated. The obtained oil was purified by column chromatography (basic alumina activity III, 50 g, eluted with ethyl acetate - ethyl acetate/methanol = 4/1) to give the title compound (340 mg, 49%, oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.88 (10H, m), 2.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.52 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.78 (2H, s), 7.11-7.36 (10H, m).

#### Reference Example 33

4-(3-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]aminomethyl)phenol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using 4-hydroxybenzaldehyde, the title compound was obtained, yield 59% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-2.00 (9H, m), 2.40 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 2.68 (2H, t like, J = 7.0 Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.80-4.66 (2H, br), 6.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.10-7.31 (5H, m).

#### Reference Example 34

3-(4-benzyl-1-piperidinyl)-N-(1-naphthylmethyl)-1-propaneamine

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using 1-naphthoaldehyde, the title compound was obtained, yield 57% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.05-1.35 (2H, m), 1.37-1.93 (7H, m), 2.22 (1H, br s), 2.37 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.47 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 4.24 (2H, s), 7.10-7.32 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m), 7.76-7.90 (2H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

#### Reference Example 35

3-(4-benzyl-1-piperidinyl)-N-(2-naphthylmethyl)-1-propaneamine

By reactions and purification similar to those in



Reference Example 32 using 2-naphthaldehyde, the title compound was obtained, yield 43% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.35 (2H, m), 1.40-1.93 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.09-7.32 (5H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.76-7.84 (4H, m).

#### Reference Example 36

1-[3-(benzylamino)propyl]-4-(4-chlorophenyl)-4-piperidinol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using the compound obtained in Reference Example 31, the title compound was obtained, yield 48% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60-1.90 (6H, m), 2.06 (2H, td, J = 13.4, 4.4 Hz), 2.33-2.52 (4H, m), 2.73 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.20-7.50 (9H, m).

#### Reference Example 37

4-(4-chlorophenyl)-1-[3-(isopropylamino)propyl]-4-piperidinol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using the compound obtained in Reference Example 31 and acetone, the title compound was obtained, yield 45%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz).

#### Reference Example 38

4-(4-chlorophenyl)-1-[3-(cyclohexylamino)propyl]-4-piperidinol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using the compound obtained in Reference Example 31 and cyclohexanone, the title compound was obtained, yield 58%.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.40 (6H, m), 1.50-1.96 (10H, m), 2.08 (2H, td, J = 11.6, 4.4 Hz), 2.38-2.60 (4H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 2.80-3.40 (1H, br), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz).

### Reference Example 39

4-(4-chlorophenyl)-1-[3-(cyclopentylamino)propyl]-4-piperidinol

By reactions and purification similar to those in Reference Example 32 using the compound obtained in Reference Example 31 and cyclopentanone, the title compound was obtained, yield 57%.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.40-2.20 (13H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 5.62 (1H, s), 7.43 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 9.06 (1H, br s).

### 10 Reference Example 40

4-benzyl-1-(3-chloropropyl)piperidine

To a solution of 4-benzylpiperidine (100 mg, 0.57 mmol) in *N,N'*-dimethylformamide (2 mL) were added 1-chloro-3-iodopropane (117 mg, 0.57 mmol) and then triethylamine (58 mg, 0.57 mmol) and the mixture was stirred at room temperature for 14 h. Water (10 mL) was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL $\times$ 2). The organic layer was washed with water (20 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate, filtrated and concentrated under reduced pressure. The obtained oil was purified by column chromatography (basic alumina activity III, 50 g, eluted with ethyl acetate/*N*-hexane = 1/20) to give the title compound (86 mg, 60%, oil).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-2.05 (9H, m), 2.43 (2H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 7.12-7.33 (5H, m).

### Reference Example 41

*N*-[3-(4-benzyl-1-piperidinyl)propyl]-2-indanamine

To a solution of the compound (755 mg, 3 mmol) obtained in Reference Example 40 in acetonitrile (5 mL) were added a solution of 2-aminoindan (266 mg, 2 mmol) in acetonitrile (5 mL) and triethylamine (304 mg, 3 mmol) and the mixture was stirred with heating at 80°C for 5 h. The solvent was concentrated under reduced pressure and the residue was

purified by column chromatography (basic alumina activity III, 60 g, eluted with ethyl acetate) to give the title compound (150 mg, 22%, oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.10-1.32 (2H, m), 1.38-1.88 (8H, m), 2.36 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.51 (2H, d, J = 6.8 Hz), 2.67-3.00 (6H, m), 3.16 (2H, dd, J = 15.4, 7.0 Hz), 3.61 (1H, qui., J = 7.0 Hz), 7.12-7.32 (9H, m).

#### Reference Example 42

[1-(3-anilino-2-hydroxypropyl)-4-piperidinyl]-(4-fluorophenyl)methanone

(4-Fluorophenyl) (4-piperidinyl)methanone hydrochloride (1.05 g, 4.3 mmol) was added to a mixture of ethyl acetate (50 mL) and 1N aqueous sodium hydroxide solution (10 mL), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water (20 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in acetonitrile (30 mL) and N-(2-oxiranylmethyl)aniline (700 mg, 4.7 mmol) was added. The mixture was refluxed under heating for 24 h. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (silica gel 100 g, ethyl acetate/methanol = 9/1) to give the title compound (510 mg, 33%, oil).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.57-1.86 (4H, m), 2.11-2.52 (4H, m), 2.86-3.33 (5H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 5.64 (1H, br), 6.47-6.60 (3H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

#### Reference Example 43

5-oxo-1-phenyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid

Aniline (18 g, 190 mmol) was added to itaconic acid (25 g, 190 mmol) and the mixture was refluxed under heating at 150°C for 1 h. After cooling, the obtained crude crystals were recrystallized from methanol (200 mL) to give the title compound (35 g, 90%).

mp 188-189°C (methanol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.60-2.86 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.14 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.37 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.64 (2H, d, J = 7.6 Hz), 12.80 (1H, br s).

5 Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>: C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.34; H, 5.53; N, 6.91.

#### Reference Example 44

1-benzyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in  
10 Reference Example 43 using benzylamine, the title compound was obtained, yield 76%.

mp 192-193°C (methanol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.69-2.92 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.53 (1H, d, J = 14.6  
15 Hz), 7.19-7.38 (5H, m), 10.29 (1H, br s).

Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.80; H, 5.84; N, 6.48.

#### Reference Example 45

1-cyclohexyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

20 By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using cyclohexylamine, the title compound was obtained, yield 62%.

mp 186-187°C (methanol-diethyl ether).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00-1.77 (10H, m), 2.34-2.57 (2H, m), 3.08-  
25 3.23 (1H, m), 3.30-4.00 (4H, m).

#### Reference Example 46

1-butyl-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in  
Reference Example 43 using *N*-butylamine, the title compound was  
30 obtained, yield 67% (oil).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23-1.59 (4H, m), 2.64-2.88 (2H, m), 3.19-3.40 (3H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 7.20-7.60 (1H, br).

#### Reference Example 47

5-oxo-1-phenethyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using phenethylamine, the title compound was obtained, yield 60%.

5 mp 185-186°C (methanol).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.54-2.88 (4H, m), 3.05-3.21 (1H, m), 3.40-3.62 (4H, m), 7.19-7.40 (5H, m), 7.70-8.20 (1H, br).

**Reference Example 48**

5-oxo-1-(3-phenylpropyl)-3-pyrrolidinecarboxylic acid

10 By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using 3-phenylpropylamine, the title compound was obtained, yield 51%.

mp 88-90°C (ethyl acetate).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78-1.93 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.09-15 3.69 (5H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.34 (1H, br s).

**Reference Example 49**

1-(4-methoxybenzyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using 4-methoxybenzylamine, the title20 compound was obtained, yield 83%.

mp 153-155°C (methanol).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 6.82-6.89 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.50-25 9.00 (1H, br).

**Reference Example 50**

5-oxo-1-(4-pyridylmethyl)-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using 4-(aminomethyl)pyridine, the title30 compound was obtained, yield 15%.

mp 190-191°C (water-methanol).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.25-2.71 (2H, m), 3.15-3.57 (3H, m), 4.36 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.53 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz).

### Reference Example 51

1-(4-fluorobenzyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using 4-fluorobenzylamine, the title  
5 compound was obtained, yield 72%.

mp 142-143°C (methanol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.64-2.88 (2H, m), 3.11-3.27 (1H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.97-7.32 (4H, m), 9.40-10.40 (1H, br).

### 10 Reference Example 52

1-(cyclohexylmethyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid

By reactions and purification similar to those in Reference Example 43 using (aminomethyl)cyclohexane, the title compound was obtained, yield 50%.

15 mp 96-97°C (methanol-diethyl ether).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80-1.32 (5H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.66-2.89 (2H, m), 3.04-3.35 (3H, m), 3.55-3.73 (2H, m), 6.40-7.20 (1H, br).

### Experimental Example

#### 20 (1) Cloning of human CCR5 chemokine receptor

Cloning of CCR5 gene was carried out by PCR (polymerase chain reaction) from human spleen cDNA. With using 0.5 ng of spleen cDNA (Toyobo, QUICK-Clone cDNA) as template, PCR was performed in DNA Thermal Cycler 480 (Perkin-Elmer) (reaction  
25 conditions: 30 cycles of 95°C for 1 minute, 60°C for 1 minute, and 75°C for 5 minutes) by adding primer set,  
5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3' (25 pmol) and  
5'-TCTAGATCACAAGCCCACAGATATTTCCTGCTCC-3' (25 pmol),  
which were designed referring to nucleotide sequence of CCR5  
30 gene reported by Samson et al. (Biochemistry, 35(11), 3362-3367 (1996)) and by using TaKaRa EX Taq (Takara Shuzo). The resultant PCR product was subjected to agarose gel electrophoresis to collect about 1.0 kb DNA fragment, which was subjected to Original TA Cloning Kit (Funakoshi) to carry out

cloning of CCR5 gene.

(2) Preparation of plasmid for expression of human CCR5

The plasmid obtained in the above was digested with restriction enzymes XbaI (Takara Shuzo) and BamHI (Takara Shuzo) and subjected to agarose gel electrophoresis to collect about 1.0kb DNA fragment. The DNA fragment was mixed with plasmid pcDNA3.1 (Funakoshi) for expression in animal cells, said plasmid being digested with XbaI and BamHI, and they were ligated with DNA Ligation Kit Ver. 2 (Takara Shuzo). The resulting plasmid was subjected to transformation of competent cell of E. coli JM109 (Takara Shuzo) to obtain plasmid pCKR5.

(3) Introduction of plasmid for expression of human CCR5 into CHO-K1 cell and Expression of said plasmid in CHO-K1 cell

CHO-K1 cells were grown in 750 ml of tissue culture flask (Becton Dickinson) using Ham's F12 medium (Nihon Pharmaceutical) containing 10% fetal calf serum (Life Tech Oriental) and took off with 0.5 g/L trypsin-0.2 g/L EDTA (Life Tech Oriental). The cells were washed with PBS (Life Tech Oriental), centrifuged (1000 rpm, 5 minutes), and suspended in PBS. With using Gene Pulser (Bio-Rad Laboratories), DNA was introduced into the cells under the conditions shown below. That is, to the cuvette of 0.4 cm gap were added  $8 \times 10^6$  cells and 10  $\mu$ g of plasmid pCKR5 for expression of human CCR5, and electroporation was carried out under 0.25 kV of voltage and 960  $\mu$ F of capacitance. The cells were transferred into Ham's F12 medium containing 10% fetal calf serum, and cultivated for 24 hours. The cells were again took off and centrifuged, and suspended in Ham's F12 medium containing 10% fetal calf serum and 500  $\mu$ g/ml of geneticin (Life Tech Oriental). The suspension was diluted to give  $10^4$  cells/ml of the suspension, which was inoculated on 96 well plate (Becton Dickinson) to give resistant cells.

The resulting geneticin resistant cells were cultivated in 96 well plate (Becton Dickinson), and cells expressing CCR5

were selected from the geneticin resistant cells. That is, in assay buffer (Ham's F12 medium containing 0.5% BSA and 20 mM HEPES (Wako Pure Chemical, pH 7.2)) to which was added 200 pM of [<sup>125</sup>I]-RANTES (Amersham) as ligand, binding reaction was carried out at room temperature for 40 minutes, and the buffer was washed with cooled PBS. To the buffer was added 50 µl/well of 1M NaOH, and the mixture was stirred. Radioactivity was determined with γ-counter to select CHO/CCR5 cells which specifically bind to the ligand.

#### 10 (4) Evaluation of Test Compounds based on CCR5 antagonistic activity

The CHO/CCR5 were inoculated on 96 well microplate (5×10<sup>4</sup> cells/well) and cultivated for 24 hours. The medium was removed by means of suction, and to each well was added assay buffer containing Test Compound (1 µM) and then 100 pM of [<sup>125</sup>I]-RANTES (Amersham) as ligand. Binding assay was carried out at room temperature for 40 minutes, and assay buffer was removed by means of suction. Each well was washed twice with cooled PBS, and 200 µl of Microscint-20 (Packard Instrument, Inc.) was added to each well. Radio-activity was determined with Top-Count (Packard Instrument, Inc.).

According to the method described above, inhibition rate of Test Compound to CCR5 binding.

The results are shown in Table 1.

Table 1

Example No.	Inhibitory rate (%) at 1.0 µM
1	57
8	24
13	40
17	22
38	82
52	76
62	67

A CCR5 antagonist (e.g., an agent for the prophylaxis and treatment of HIV infectious diseases, an agent for the prophylaxis and treatment of AIDS etc.) containing the compound



(I) of the present invention as an active ingredient can be produced to have, for example, the following formulations.

**Formulation Example**

1. capsules

5	(1) Compound obtained in Example 51	40 mg
	(2) Lactose	70 mg
	(3) Microcrystalline cellulose	9 mg
	(4) Magnesium stearate	1 mg
	1 capsule	120 mg

10 (1), (2), (3) and 1/2 of (4) are mixed and then granulated. To the granules is added the remainder of (4), and the whole is filled into a gelatin capsule.

2. tablets

	(1) Compound obtained in Example 51	40 mg
15	(2) Lactose	58 mg
	(3) Corn starch	18 mg
	(4) Microcrystalline cellulose	3.5 mg
	(5) Magnesium stearate	0.5 mg
	1 tablet	120 mg

20 (1), (2), (3), 2/3 of (4) and 1/2 of (5) are mixed and then granulated. To the granules are added the remainders of (4) and (5), followed by subjecting the mixture to compression molding.

**【Effect Of The Invention】**

25 The compound of the formula (I) and a salt thereof of the present invention have a superior CCR5 antagonistic activity. Therefore, they can be advantageously used for the prophylaxis and treatment of various HIV infectious diseases in human, such as AIDS.

30

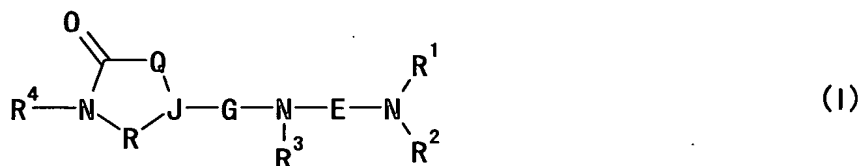
【Document】 Abstract

【Summary】

【Problems】

Provision of a compound, which shows superior CCR5  
5 antagonistic activity and is useful as an agent for the  
prophylaxis or treatment of HIV infection of human peripheral  
blood mononuclear cells (especially AIDS).

【Solving Means】 A compound of the formula:



10 wherein R<sup>1</sup> is a hydrocarbon group, R<sup>2</sup> is a hydrocarbon group  
having 2 or more carbon atoms, where R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may in  
combination form, together with an adjacent nitrogen atom, a  
ring optionally having a substituent or substituents, R<sup>3</sup> is a  
hydrocarbon group optionally having a substituent or  
15 substituents or a heterocyclic group optionally having a  
substituent or substituents, R<sup>4</sup> is a hydrogen atom, a  
hydrocarbon group, a heterocyclic group and the like, E is a  
divalent chain hydrocarbon group and the like, G is CO or SO<sub>2</sub>,  
J is a nitrogen atom, a methine group and the like, and Q and R  
20 are each a divalent chain C<sub>1-3</sub> hydrocarbon group and the like,  
and a salt thereof show a superior CCR5 antagonistic activity  
and are useful as agents for the prophylaxis or treatment of  
HIV infection of human peripheral blood mononuclear cells,  
particularly AIDS.

25 【Selected Drawing】 None

10/030332

PCT/JP00/02765

27.04.00

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/2765

9/11

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 4月28日

REC'D 26 JUN 2000

WIPO

PC

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第122549号

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

PRIORITY

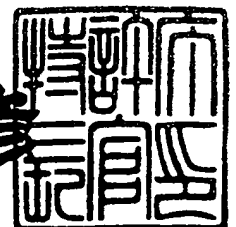
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-304232

【書類名】 特許願

【整理番号】 A99070

【提出日】 平成11年 4月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D233/02

C07D233/20

【発明の名称】 環状アミド化合物、その製造法および用途

【請求項の数】 16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県伊丹市山田3丁目3番8号

【氏名】 石原 雄二

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市北区長柄東2丁目3番29-302号

【氏名】 今村 真一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市中桜塚1丁目10番17号

【氏名】 橋口 昌平

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市大和西1丁目54番地の16

【氏名】 西村 紀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町2番15-203

【氏名】 神崎 直之

【発明者】

【住所又は居所】 鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54番19号

【氏名】 馬場 昌範

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100073955

【弁理士】

【氏名又は名称】 朝日奈 忠夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

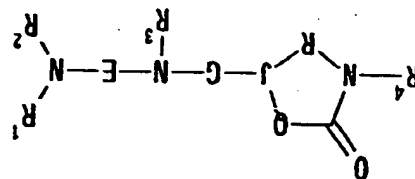
【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000053

【包括委任状番号】 9721047

【ブルーフの要否】 要

【 174 】



(1)

(式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有している最もよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたは $SO_2$ を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチル基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

合物またはその塩。

【請求項2】 $R^1$ が $C^{1-6}$ -シクロアルキル基または $C^{3-8}$ -シクロアルキル基で $R^2$ が $C^{2-6}$ -アルキル基または $C^{3-8}$ -シクロアルキル基であるか、または $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい環を形成しており、 $R^3$ が置換基を有しているもよい $C^{1-6}$ -アルキル基、置換基を有しているもよい $C^{3-8}$ -シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよい複素環基で、 $R^4$ が水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよい $C^{3-8}$ -シクロアルキル基、置換基を有しているもよいリール基または置換基を有しているもよい複素環基で、Eがオキシ基以外の置換基を有しているもよい $C^{2-5}$ -アルキル基で、GがCまたは $SO_2$ で、Jが窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基で、QおよびRがそれぞれ結合手または置換基を有しているもよい $C^{1-3}$ -アルキン基である請求項1記載の化合物

物。

【請求項 3】  $-N(R^1)R^2$  が置換基を有していてもよいピペリジノ基、E がトリメチレン基、 $R^3$  が置換基を有していてもよいフェニル基、G が CO、J が CH で、かつ Q および R がそれぞれメチレン基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】 請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 5】 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項 6】 ケモカインレセプター拮抗剤である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】 CCR5 拮抗剤である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 8】 HIV の感染症の予防・治療剤である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 9】 AIDS の予防・治療剤である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 10】 AIDS の病態進行抑制剤である請求項 5 記載の組成物。

【請求項 11】 さらにプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる請求項 8 記載の組成物。

【請求項 12】 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバカビル、ネビラピン、デラビルジンまたはエファビレンツである請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】 プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネルフィナビルである請求項 10 記載の組成物。

【請求項 14】 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤との HIV の感染症の予防・治療のための使用。

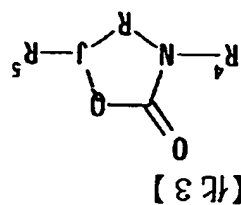
【請求項 15】 式：

【化 2】



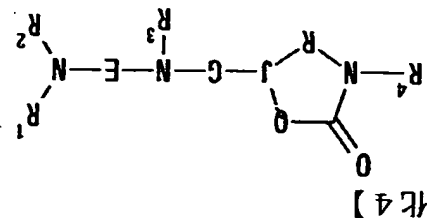
(式中、 $R^1$  は炭化水素基を、 $R^2$  は炭素数 2 以上の炭化水素基を示し、また  $R^1$  と  $R^2$  が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成し

てもよく、 $R^3$ は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、 $E$ はオキシ基以外の置換基を有しているもよい2価の鎖状炭化水素基を示す。)で表わされる化合物またはその塩と式:



(III)

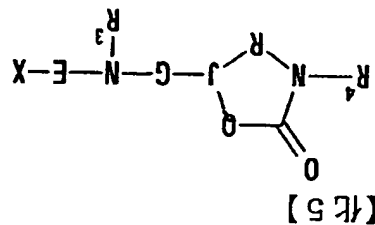
(式中、 $R^4$ は水素原子、置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、 $J$ は窒素原子または置換基を有しているもよい2価のチン基を、 $Q$ および $R$ はそれぞれ結合手または置換基を有しているもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基を、 $R^5$ はカルボキシ基、またはアルホノ酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示す。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式:



(I)

(式中、 $G$ は $CO$ または $SO_2$ を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法。

【請求項16】塩基の存在下、式:



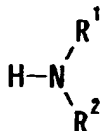
(IV)

(式中、 $R^3$ は置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有しているもよい炭化水素基または置換基を有しているもよい複素環基を、 $E$ はオキシ基以外の置換基を有している



てもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を、Xは脱離基を示す。)で表される化合物またはその塩と式:

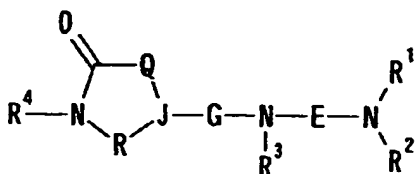
【化6】



(V)

(式中、R<sup>1</sup>は炭化水素基を、R<sup>2</sup>は炭素数2以上の炭化水素基を示し、またR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよい。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式:

【化7】



(I)

(式中、各記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療に有用な環状アミド化合物、その製造法および用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、AIDS(後天性免疫不全症候群)の治療法としてHIV(ヒト免疫不全ウイルス)プロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩

したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づき新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。

HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型でGタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっているなどの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待されている。

### 【0003】

現在ケモカインレセプター拮抗剤としては、芳香族ウレブ誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 10095-10098.), ペンタジアセビニ誘導体(特開平9-249570), サイクラム誘導体(Nat. Med., 1998, 4, 72-77.), スピロペリジン誘導体(W09/25604, 25605.), フクリジン誘導体(W098/30218), キサンチン誘導体(W098/04554), ハロペリドール誘導体(J. Biol. Chem., 1998, 273, 15687-15692., W098/24325, 02151.), ペンタジアセビニ系化合物(特開平9-25572), ペンタミダゾール誘導体(W098/06703), ペラジンおよびジアセビニ誘導体(W097/44329), 3位二置換ペリジン誘導体(特開平9-249566), 4位置換ペリジン誘導体(W099/04794), 置換ペリジン誘導体(W099/09984)等が知られているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として開発された例は未だない。

一方、ヘテロ原子含有環状化合物の中で、ピロリジン誘導体の生理活性については、類縁化合物に当たる $m=1, n=1, j=CH, G=CO, R^3=H$ の構造において、古くは植物生長調節または除草活性(特開昭51-125745)が、さらには沈痛、消炎作用(Chi m. Ther., 1972, 7, 398-403)等が報告されているが、ケモカインレセプター拮抗作用に関する報告は見受けられず、 $R^3 \neq H$ である本願化合物についての記載は全く存在しない。

CCR5拮抗作用に基づく抗AIDS薬を探索するためには、CCR5遺伝子

をヒト組織由来のcDNAライブラリーよりクローン化して動物細胞用発現ベクターに連結し、動物細胞に導入してCCR5発現細胞株を取得する必要がある。次にこの形質転換細胞株を用いて、天然のリガンドであるCCケモカインRANTESがCCR5に結合するのを強く阻害する化合物をスクリーニングしなければならないが、本拮抗作用を有する低分子化合物の報告は見当たらない。

【 0 0 0 4 】

【課題を解決するための手段】

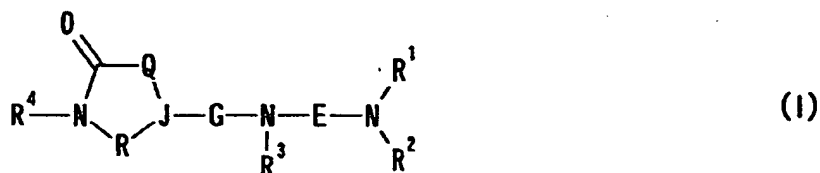
本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記一般式(I)で表わされる又はその塩が、優れたCCR5拮抗作用を示すとともに、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用であること、さらに経口での吸収性が優れていることを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

【0005】

すなわち、本発明は、

(1) 式:

【化8】



(式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

(2)  $R^1$ が $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基で $R^2$ が $C_{2-6}$ アルキル基または $C_{3-8}$ シクロアルキル基であるか、または $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有している環を形成しており、 $R^3$ が置換基を有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基または置換基を有しているもよいキソ基以外の置換基を有する基または置換基を有しているもよい複素環基で、Eがオキソ基以外の置換基を有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよい $C_{2-5}$ アルキル基で、GがCOまたは $SO_2$ で、Jが窒素原子または置換基を有しているもよいメチン基で、QおよびRがそれぞれ結合手または置換基を有しているもよい $C_{1-3}$ アルキル基である上記(1)記載の化合物。

[0006]

(3) -N( $R^1$ ) $R^2$ が置換基を有しているもよいヒアリジノ基、Eがトリメチレン基、 $R^3$ が置換基を有しているもよいフェニル基、GがCO、JがCHで、かつQおよびRがそれぞれメチレン基である上記(1)記載の化合物。

(4) 上記(1)記載の化合物のフロブツグ。

(5) 上記(1)記載の化合物またはそのフロブツグを含有してなる医薬組成物。

(6) ケモカインレセプター拮抗剤で上記(5)記載の組成物。

(7) CCR5拮抗剤で上記(5)記載の組成物。

(8) HIVの感染症の予防・治療剤で上記(5)記載の組成物。

(9) AIDSの予防・治療剤で上記(5)記載の組成物。

(10) AIDSの病態進行抑制剤で上記(5)記載の組成物。

(11) さらにフロブツグ-ゼ阻害剤または/および逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる上記(8)記載の組成物。

(12) 逆転写酵素阻害剤がジブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、アバビル、ネビラビン、チラビルジンまたはエファビレンツ

で上記(11)記載の組成物。

(13) フロブツグ-ゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビルまたはネ

ルフィナビルで上記(10)記載の組成物。

(14) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグとプロテアーゼ阻害剤または／および逆転写酵素阻害剤とのHIVの感染症の予防・治療のための使用。

【0007】

(15) 式：

【化9】



(式中の各記号は前記と同意義である。) で表わされる化合物またはその塩と式：

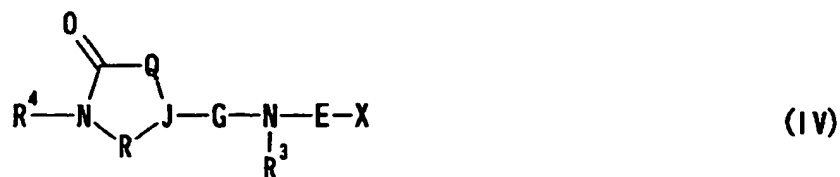
【化10】



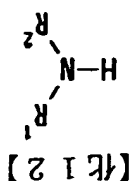
(式中、 $\text{R}^5$ はカルボキシ基、またはスルホン酸基またはそれらの塩または反応性誘導体を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式(I)で表される化合物またはその塩の製造法。

(16) 塩基の存在下、式：

【化11】



(式中、Xは脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。) で表される化合物またはその塩と式：



(V)

(式中の記号は前記と同意義である。)で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式 (I) で表される化合物またはその塩の製造法、に関する。

【0008】

$\text{R}^1$ で示される炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。好ましくは脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基である。

該脂肪族鎖式炭化水素基としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。好ましくはアルキル基である。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルエチル、2,2-ジメチルプロピル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルペンチル、2-エチルプロピル、*n*-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、*n*-オクタチル、1-メチルヘプチル、 $\text{C}_{1-10}$ アルキル基 (好ましくは $\text{C}_{1-6}$ アルキル等) 等が挙げられる。

該アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロピル、2-メチルアリル、1-プロピル、2-メチルプロピル、2-エチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、3-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、4-ペンチル-3-ペンチル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。該アルキル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、6-ヘキシニル等の $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。

ーヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。

【0009】

該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。好ましくはシクロアルキル基である。該シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル（好ましくは $C_{3-8}$ シクロアルキル等）等、また1-インダニル、2-インダニルなどの縮合環が挙げられる。該シクロアルケニル基としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。該シクロアルカンジエニル基としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサレンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサレンジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニル基等が挙げられる。

該アリール基としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、4-インダニル、5-インダニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

【0010】

$R^2$ で示される炭素数2以上の炭化水素基としては、 $R^1$ で示される炭化水素基のうち炭素数2以上のものが挙げられる。好ましくは $R^1$ で述べたもののうち、 $C_{2-6}$ アルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルである。

$R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に環を形成する場合、このような環としては、1個の窒素原子の他にさらに窒素原子、酸素原子、イオウ原子を含む環であってもよく、その例としてはたとえば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどの単環、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル、1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-

ベンゾアゼピン-3-イルなどの縮合環、インデピン-1-スビロ-4'-ビペリン-1'-イルなどのスビロ環などの環状アミノ基が挙げられる。該環状アミノ基は該環上の化学的に可能な位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。

該置換基としては、ヒドロキシ基、アルカノイルアミノ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アラキルオキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基なものが挙げられる。該アルカノイルアミノ基としては、たとえばアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチロイルアミノ、ペンチルアミノなどの炭素数2~6のものが挙げられる。該アルコキシ基としてはたとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど炭素数1~4のものが挙げられる。該アリールオキシ基としてはたとえばフェニルオキシ、ナフチルオキシなど炭素数6~10のものが挙げられる。アラキルオキシ基としてはたとえばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルオキシなど炭素数7~11のものが挙げられる。該置換基を有していてもよい炭化水素基の「炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられる。これらの脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基の置換基としては、炭化水素基が脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基であるときは、たとえばヒドロキシ基、オキシ基、フェニル基などが挙げられ、該炭化水素基がアリール基であるときは、たとえば塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

### 【0011】

$R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における炭化水素基としては  $R^1$ で示される炭化水素基と同様なものが挙げられ、なかでも  $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、アリール基が好ましい。これらの例も  $R^1$ で述べたものが挙げられる。

$R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基における置換基としては、該炭化水素基が脂肪族鎖式炭化水素基または脂環式炭化水素基であるときは、たとえばフェニル基、ヒドロキシフェニル基などのヒドロキシで置換されていて、もよいフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、該炭化水素基がアリール基であ



るときは、たとえば塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子などが挙げられる。

$R^3$ で示される置換基を有していてもよい複素環基における複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該芳香族複素環基としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等）などの8～12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香

族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なる複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

【0012】

該非芳香族複素環基としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、チトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、チトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3〜8員(好ましくは5〜6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

R<sup>3</sup>で示される置換されていてもよい複素環基における置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基、アルホソ酸由来のアシル基、カルボソ酸由来のアシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換されていてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、アエナントリル、アセナフチニル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基としては、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、アミノ基、水酸基、シアノ基、アミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1又は2個置換されていてもよい。

## 【0013】

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

## 【0014】

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、

フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕  
 ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジ  
 ル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イ  
 ミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジ  
 ル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等)などの8~12員の  
 芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環  
 基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複  
 素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

#### 【0015】

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセ  
 タニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリ  
 ジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル  
 等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)  
 の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基  
 としては、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキ  
 ル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等  
 のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等)等が挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい  
 イミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよ  
 い水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、  
 例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ  
 ル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、  
 アシル基(C<sub>1-6</sub>アルカノイル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピ  
 バロイル等)、ベンゾイル等)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ  
 ーカルボニル(例えばトリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフル  
 オロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリク  
 ロロエトキシカルボニル等)等が挙げられるが、置換基としての「置換されてい  
 てもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル

基 (例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル、ホルミルイミドイル、アミジノ等) な  
 どで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状  
 アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば  
 1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジ  
 ニル及び4位に低級アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピ  
 ル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アラ  
 ルキル基 (例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アルキル基等)、アリール  
 基 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等) 等  
 を有していてもよい1-ピペラジニル等の3~8員 (好ましくは5~6員) の環  
 状アミノなどが挙げられる。

# [0016]

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの  
 他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられ  
 る。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバ  
 モイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基 (例えばメチル、  
 エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$   
 アルキル基等)、シクロアルキル基 (例えばシクロプロピ  
 ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル  
 基等)、アリール基 (例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$   
 アルキル基等)、アラルキル基 (例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラ  
 ルキル基、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等)、複素環基 (例えば前記し  
 た $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての  
 「複素環基」と同様のもの等) 等が挙げられる。該低級アルキル基、シクロアル  
 キル基、アリール基、アラルキル基、複素環基は置換基を有していてもよく、そ  
 の置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基 [該アミノ基  
 は、例えば低級アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、  
 ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アシル基 (例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ヒバロイル等の $C_{1-}$

6アルカノイル、ベンゾイル等)等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個(好ましくは1又は2個)置換しているのが好ましい。

#### 【0017】

「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、 $C_{7-10}$ アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等)等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基

等)等を有しているより1-ピラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

「置換されているよりいかなる置換基としての置換基として、前記した置換されているよりいかなる置換基としての置換基と同等のものが挙げられる。

【0018】

エステル化されているよりいかなる置換基としての置換基としての置換基のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリアルコキシカルボニル基、アラキルコキシカルボニル基などが挙げられる。

「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、カルボニル、ペンチルコキシカルボニル、イソペンチルコキシカルボニル、ネオペンチルコキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基などが挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基などが好ましい。

「アリアルコキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7-12</sub>アリアルコキシカルボニル基などが好ましい。

「アラキルコキシカルボニル基」としては、例えばベンジルコキシカルボニル、フェネチルコキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラキルコキシカルボニル基等(好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリアル-<sup>4</sup>C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど)が好ましい。

該「アリアルコキシカルボニル基」、「アラキルコキシカルボニル基」は置換基を有しているより、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリアル基、アラキル基の置換基として挙げたものと同等のものが同様な数用いられる。

置換基としての「アルホソ酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とアルホニルとが結合したものが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル



等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

【0019】

置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

$R^4$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基は $R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基と同様なものが挙げられ、また $R^4$ で示される置換基を有していてもよい複素環基は $R^3$ で示される置換基を有していてもよい複素環基と同様なものが挙げられる。

Eで示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基における2価の鎖状炭化水素基としては例えば、メチレン、エチレン等の $C_{1-6}$ アルキレン、エテニレン等の $C_{2-6}$ アルケニレン、エチニレン等の $C_{2-6}$ アルキニレン等が挙げられる。好ましいものは $C_{1-5}$ アルキレンであり、もっとも好ましいものはトリメチレンである。

該2価の炭化水素基の置換基は、オキシ基以外のものであればよく、その具体例としては、たとえば、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール（メルカプト）基、カルボン酸由来のアシル基、スルホン酸由来のアシル基、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、ニトロ、シアノなどが挙げられる。置換基の数が1～3であってもよい。これらの置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基もしくはチオカルバモイル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール（メルカプト）基、カル

ボン酸由来のアシル基、アルホン酸由来のアシル基は、前記 $R^3$ で示される置換基を有してもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

[0020]

「で示される置換基を有してもよいメチン基における置換基としては前記 $R^3$ で示される置換基を有してもよい複素環基における置換基として述べたものと同様なものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有してもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基における $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基としては、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有しているものもよい2価の鎖状炭化水素基のうち、炭素数1~3のものが挙げられる。

QおよびRで示される置換基を有してもよい2価の $C_{1-3}$ 鎖状炭化水素基における置換基としては、Eで示されるオキソ基以外の置換基を有しているものもよい2価の鎖状炭化水素基における置換基としては、たとえばナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩、たとえばカルシウム、マグネシウム、ストロンチウムなどのアルカリ土類金属との塩の他、アモニウム塩などが挙げられる。

$R^5$ で示されるカルボキシ基の反応性誘導体としてはたとえば酸ハライド、酸

アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエーテルなどの反応性誘導体がアシル化反応に供される。酸ハライドとしてはたとえば酸クロライド、酸アロサイドなどが、混合酸無水物としてはモノ $C_{1-6}$ アルキル炭酸混合酸無水物（たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸などの混合酸無水物）、 $C_{1-6}$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シブチル酢酸、ジブチル酢酸、アロキソ酢酸、酢酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヒバ

酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などの混合酸無水物）、 $C_{7-12}$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物（たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイ

ル酸、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物(たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物)などが、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド〔たとえば遊離酸とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾールなどとの酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、オキシ基、チオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ等)などで置換されていてもよい。〕などがあげられる。

#### 【0021】

活性エステルとしてはβ-ラクタムおよびペプチド合成の分野でこの目的に用いられるものはすべて利用でき、たとえば有機リン酸エステル(たとえばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステルなど)のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシー-1H-2-ピリドンエステルなどがあげられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物とのエステル〔たとえば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステルなどで、これらの複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル基(例、メチル、エチル等)、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ等)などで置換されていてもよい。〕が挙げられる。

R<sup>5</sup>で示されるスルホン酸基の反応性誘導体としてはたとえばスルホニルハライド(例、スルホニルクロライド、スルホニルブルマイドなど)、スルホニルアジド、それらの酸無水物などが挙げられる。

Xで示される脱離基としては、たとえばハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子など)、アルキルまたはアリールスルホニルオキシ基(例、メタ

ンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、  
ートルエンスルホニルオキシなど）が挙げられる。

本発明の式（I）で表わされる化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、*p*-ートルエンスルホン酸塩など）等のほか、塩基との塩（たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、*tert*-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、*N,N*-ジメチルアニン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩）を形成してもよい。

尚、一般式（I）で表わされる化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、塩、水和物も含め化合物（I）と称する。

【0022】

化合物（I）のフロフラックは、生体内において酵素や胃酸等による反応により  
リスチロイド<sup>17,20</sup> リアーゼ阻害作用を有する化合物（I）に変換する化合物を  
いう。

化合物（I）のフロフラックとしては、化合物（I）がアミノ基を有する場合、  
該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）  
のアミノ基がエトコサノイル化、アラニル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、  
5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソレソ-4-イル）メトキシメチル  
化、チトラヒドロアラニル化、ピロリジンメチル化、ピバロイルオキシメチル  
化、*tert*-ブチル化された化合物など）；化合物（I）が水酸基を有する場合、  
該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、  
化合物（I）の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ピバロ  
イル化、サキシニル化、アラニル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボ  
ニル化された化合物など）；化合物（I）がカルボキシ基を有する場合該カル  
ボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキ

シル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキシソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ;等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができ。

また、化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものであってもよい。

化合物(1)のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物(1)のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基(例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等)や有機塩基(例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等)などとの塩が挙げられる。

【0023】

化合物(1)のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸(例、塩酸、硝酸、硫酸、燐酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シユウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等)、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。

また、化合物(1)のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであって

もよい。

化合物(1)は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが

、これら不斉炭素に関し R 配置、S 配置のいずれも本発明に包含される。  
 本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で  
 示す「低級」とは炭素数 1-6 の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

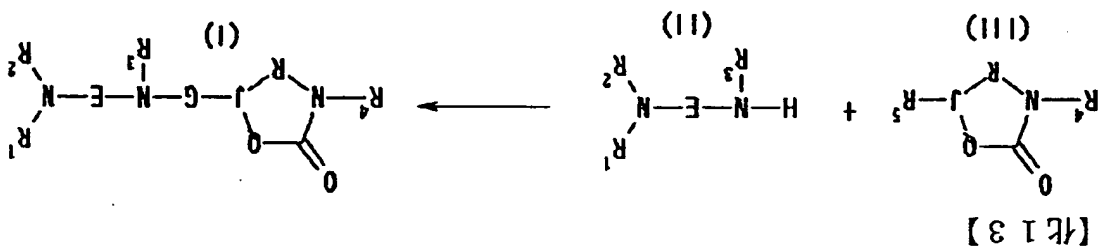
式 (II) ~ (VI) で表される化合物において、塩基性基または酸性基を有する  
 化合物はそれぞれ酸付加塩との塩または塩基との塩を形成しうる。これらの酸付  
 加塩および塩基との塩は前記式 (I) で表される化合物の塩として述べたものと  
 同様のものが挙げられる。以下それぞれの式で表される化合物をその塩を含めて  
 化合物 (式の符号) と略す。たとえば式 (II) で表される化合物およびその塩を  
 単に化合物 (II) という。

【0024】

化合物 (I) は、例えば以下に示される方法等によって製造される。

#### 製造法 1

下式で示すとおり、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させることにより  
 化合物 (I) を製造することができる。



(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえ  
 ばエーテル系溶媒 (例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシ  
 エタン、テトラヒドロフラン、ジオキサソなど)、ハロゲン系溶媒 (例、ジクロ  
 ロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど)、芳香族系溶媒 (例、トルエン  
 、クロロベンゼン、キシレンなど)、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルミ  
 ルアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中で  
 もアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は

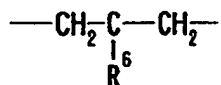
通常化合物 (II) に対し、化合物 (III) 1 ないし 5 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量反応させることにより行われる。反応温度は  $-20^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$  ないし室温であり、反応時間は通常 5 分から 100 時間である。またこの反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの 3 級アミン類が好ましい。該反応性誘導体には酸無水物、酸ハライド (例えば酸クロリド、酸ブロミド)、活性エステルなどがあげられ、中でも酸ハライドが好ましい。該塩基の使用量は、化合物 (II) に対し、通常 1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。

## 【0025】

カルボン酸からアシル化する場合には、不活性溶媒中 (例えば、ハロゲン系溶媒、アセトニトリル)、化合物 (II) 1 当量に対し 1 ないし 1.5 当量のカルボン酸とを 1 ないし 1.5 当量のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などの脱水縮合剤存在下反応させることにより行われる。この反応は通常室温下に行われ、反応時間は 0.5 ないし 24 時間である。

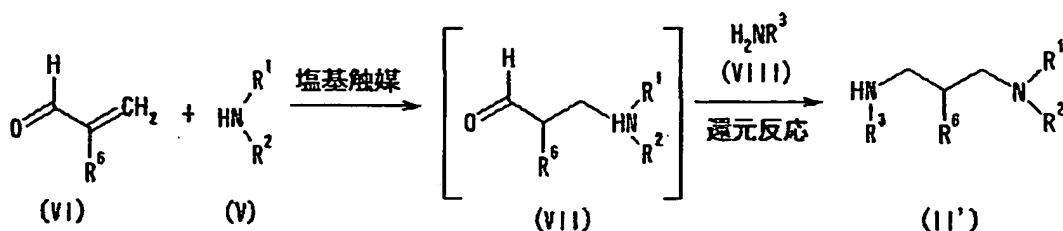
この方法において用いられる化合物 (II) において、E で示されるオキシ基以外の基で置換されていてもよい 2 価の鎖状炭化水素基が式：

## 【化 14】



(式中、 $\text{R}^6$  はオキシ基以外の置換基を示す。) で表される基である場合、たとえば、Synthetic Comm., 1991, 20, 3167-3180. に記載の方法によって製造することができる。すなわち、アミンアミド類の不飽和結合に対する付加反応を利用して、つぎの方法によって製造することができる。

## 【化 1 5】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

R<sup>6</sup>で示されるオキシ基以外の置換基は、Eで示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基におけるオキシ基以外の置換基を意味する。

アクロレイン誘導体 (VI) と化合物 (V) を反応させ、ついで生成物に還元条件下化合物 (VIII) を反応させることにより得ることができる。化合物 (VI) と化合物 (V) の反応は通常反応に不活性な溶媒中塩基の存在下に行われる。該塩基としては1) 強塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルシラジド、ナトリウムヘキサメチルシラジド、カリウムヘキサメチルシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなど) など、2) 無機塩基例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) など、3) 有機塩基等例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン)、DBN (1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン) などのアミン類あるいはピリジン、イミダゾール





接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし48時間反応させることにより得られる。



この方法において用いられる化合物(III)はたとえば J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, 1415., J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 4549. や J. Org. Chem., 1956, 21, 1087. などに記載の方法またはそれらに準じた方法により製造することができる。

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^4 - \text{N} - \text{C} - \text{Q} \\ | \\ \text{R} \end{array} - \text{J} - \text{G} - \underset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}} - \text{E} - \text{X} \quad + \quad \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{H} - \text{N} \\ | \\ \text{R}^2 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^4 - \text{N} - \text{C} - \text{Q} \\ | \\ \text{R} \end{array} - \text{J} - \text{G} - \underset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}} - \text{E} - \underset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{N}}} - \text{R}^1$$

(IV) (V) (I)

(式中、各記号は前記と同意義である。)

この反応は例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 記載の方法に準じて行うことができる。

この反応は通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該性溶媒としてアルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、アセトン、エタノールなどが好ましい。反応温度は通常室温ないし100℃、好ましくは室温ないし50℃であり反応時間は通常0.5ないし1日である。この反応は通常は化合物 (IV) に対し1ないし3当量の塩基を加えるが、必ずしも必須ではない。該塩基としては、上記化合物 (II) と化合物 (III) との反応に用いた塩基を用いることができる。

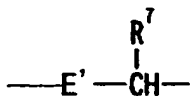
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法により合成することができる。

【0027】

### 製造法3

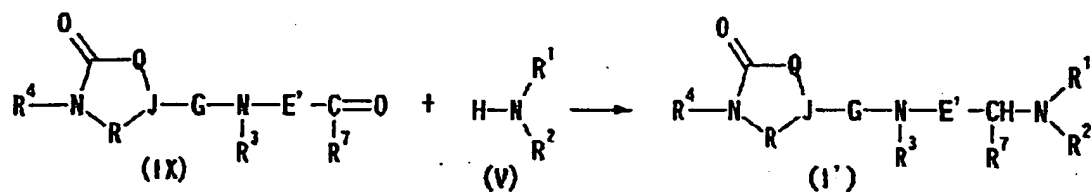
化合物 (I) 中、E が式：

【化17】



(式中、E' はEから炭素1個を減じた基を、R<sup>7</sup>は水素原子または炭化水素基を示す。) で表される化合物は、下式で示すとおり、式 (IX) で表される化合物と式 (V) で表される化合物とを還元条件下反応させることによって製造することができる。

【化 18】



(式中、各記号は前記と同意義である。)

E' で示される E から炭素 1 個を減じた基は、オキシ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基であって、E から炭素 1 個を減じた基である。

R<sup>7</sup> で示される炭化水素基としては、E で示されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい 2 価の鎖状炭化水素基におけるオキシ基以外の置換基として述べた、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基のうち、それぞれ無置換のアルキル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基を意味する。

この反応は化合物 (IX) と化合物 (V) とを通常適当な溶媒 (例、水、アルコール系、エーテル系、ハロゲン系、アセトニトリル、これらの 2 種以上の混合溶媒等) 中、必要により、酢酸、トリフルオロ酢酸等の酸性物質を添加し、アルキル基にカルボニル基が付加した化合物 (1~5 当量、好ましくは 1~1.5 当量) と、還元剤の存在下に行われる。該還元剤およびその他の条件は製造法 1 記載の方法が利用できる。

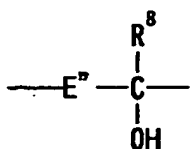
この反応において原料として用いられる化合物 (IV) は化合物 (III) を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

【0028】

製造法 4

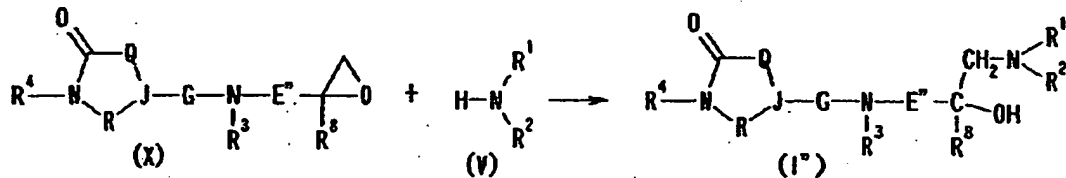
化合物 (I) 中、E が式：

【化 19】



(式中、E" はEから炭素2個を減じた基を示し、R<sup>8</sup>は炭化水素基を示す。)  
 で表される化合物は、式(X)で表される化合物と式(V)で表される化合物とを反応させることによって製造することができる。

【化20】



(式中各記号は前記と同意義である。)

E"で示されるEから炭素2個を減じた基は、オキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基であって、Eから炭素2個を減じた基である。R<sup>8</sup>で示される炭化水素基としては、R<sup>7</sup>で示される炭化水素基として述べたものが挙げられる。

この反応は溶媒の存在下または不存在下に行われる。該溶媒としては前記化合物(II)と化合物(III)との反応において述べたものを挙げるすることができる。この反応においては反応を加速するために、ルイス酸たとえば無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化鉄(II)、四塩化チタン、四塩化スズ、塩化コバルト塩化銅(II)、三フッ化ホウ素エーテレート等または前記の該塩基類を触媒として行うことができる。反応温度は通常-40℃～180℃である。

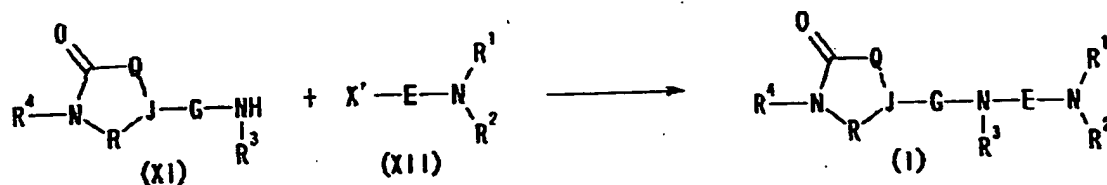
この反応において原料化合物として用いられる化合物(X)は化合物(III)を原料にして公知の一般的方法で製造することができる。

【0029】

#### 製造法5

化合物(XI)と化合物(XII)とを反応させて、化合物(I)を製造することができる。

【化 2 1】



(式中、X' は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

X' で示される脱離基としては、X で示される脱離基として述べたものが挙げられる。

この反応は製造法 2 の方法に準じて行うことができる。

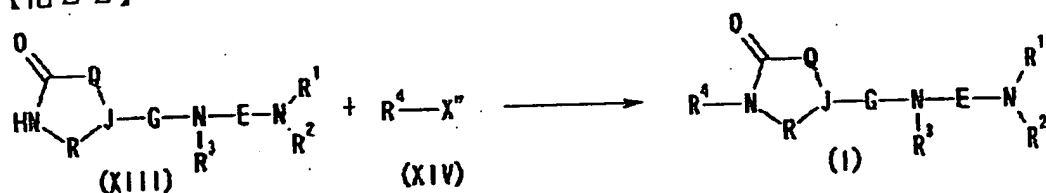
この反応において原料として用いられる化合物 (XII) は化合物 (V) から公知の一般的方法を用いて製造することができる。

この反応において原料として用いられる化合物 (XI) は化合物 (III) と化合物 (VIII) とを製造法 1 の方法に準じて反応させることにより製造することができる。

製造法 6

下式で示すとおり、化合物と化合物 (XIV) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

【化 2 2】



(式中、X'' は脱離基を示し、他の記号は前記と同意義である。)

この反応は、上記製造法 2 に準じて行うことができる。また X'' で示される脱離基としては、X で示される脱離基として述べたものが挙げられる。

【0030】

本発明の化合物 (I) は、他の HIV の感染症の予防・治療剤 (特に、AIDS の予防・治療剤) と組み合わせて用いてもよい。この場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤

などと混合して製剤化し、H I Vの感染症の予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品（例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど）、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品（例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど）なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明の化合物 (I) と組み合わせて用いられる、他のH I Vの感染症の予防・治療剤の具体的な例としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine)、アバカビル (abacavir)、アデフォビル (adefovir)、アデフォビル ジピボキシル (adefovir dipivoxil)、フォジブジン チドキシル (fozivudine tidoxil) などの核酸系逆転写酵素阻害剤；ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine)、エファビレンツ (efavirenz)、ロビリド (loviride)、イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などの非核酸系逆転写酵素阻害剤（イムノカル (immunocal)、オルチプラズ (oltipraz) などのように抗酸化作用を有する薬剤も含む）；サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir)、アムプレナビル (amprenavir)、パリーナビル (palinavir)、ラシナビル (lasinavir) などのプロテアーゼ阻害剤；などが挙げられる。

#### 【0031】

核酸系逆転写酵素阻害剤としては、ジドブジン (zidovudine)、ジダノシン (didanosine)、ザルシタビン (zalcitabine)、ラミブジン (lamivudine)、スタブジン (stavudine) などが好ましく、非核酸系逆転写酵素阻害剤としては、

ネビラピン (nevirapine)、デラビルジン (delavirdine) などが好ましく、プロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル (saquinavir)、リトナビル (ritonavir)、インジナビル (indinavir)、ネルフィナビル (nelfinavir) などが好ましい。

本発明の化合物 (I) は、上記したプロテアーゼ阻害剤、核酸系逆転写酵素阻害剤などの他、例えば、T細胞指向性HIV-1のセカンドレセプターであるCXCR4の拮抗剤 (例、AMD-3100など)、HIV-1の表面抗原に対する抗体やHIV-1のワクチンとも組み合わせて用いることができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR拮抗作用、とりわけ強いCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために使用される。本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全に使用することができる。

本発明の化合物 (I) は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。

化合物 (I) の1日当たりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人 (体重50Kg) 1人当たり活性成分 [化合物 (I)] として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1回又は2から3回にわけて投与する。

#### 【0032】

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または/およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせて用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン：100mg

ジダノシン：125～200mg

ザルシタビン：0.75mg

ラミブジン：150mg

スタブジン：30～40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

インジナビル：800mg

ネルフィナビル：750mg

また、化合物 (I) と逆転写酵素阻害剤または／およびプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人 (体重50Kg) 1人当たり、化合物 (I) 約10～300mgを、ジドブジン約50～200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人 (体重50Kg) 1人当たり、化合物 (I) 約10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

【0033】

#### 【発明の実施の形態】

以下に実施例、参考例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。しかし、これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

以下に記載の遺伝子操作法は、成書 (Maniatis ら、モレキュラー・クローニング、Cold Spring Harbor Laboratory、1989年) に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

#### 【実施例】

##### 実施例1



0.96. Found: C, 62.63; H, 7.80; Cl, 9.19; N, 10.99.

### 実施例3

N-[3-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

N-メチルシクロヘキシルアミンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率12%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.0-2.1 (12H, m), 2.47 (1H, dd,  $J=9.7, 17.1\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=6.1, 17.1\text{Hz}$ ), 2.78 (3H+3H, s), 3.0-3.5 (4H, m), 3.43 (1H, t,  $J=9.7\text{Hz}$ ), 3.57 (1H, dd,  $J=5.4, 9.7\text{Hz}$ ), 3.7-4.0 (2H, m), 7.3-7.45 (2H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.56; H, 8.50; Cl, 8.39; N, 9.95. Found: C, 62.46; H, 8.48; Cl, 8.34; N, 9.86.

【 0 0 3 5 】

### 実施例4

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-イソキノリル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率39%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  2.0-2.2 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.8, 16.8\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.75-4.0 (2H, m), 4.45 (2H, s), 7.15-7.45 (6H, m), 7.45-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.37; H, 7.25; Cl, 7.92; N, 9.38. Found: C, 64.35; H, 7.08; Cl, 7.49; N, 9.33.

### 実施例5

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

1,2,4,5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率33%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.5, 17.9\text{Hz}$ ), 2.65 (1H

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-  
-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例3で得られた化合物(400mg, 純度<sup>1</sup>H NMRより80%)、4-ベンジルピペリジン(0.239ml, 1.4mmol)、ヨウ化カリウム(225mg, 1.4mmol)、炭酸カリウム(282mg, 2.0mmol)、アセトニトリル(20ml)の混合物を100℃で24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に水(15ml)を加え酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮後、残留物をジエチルエーテルに溶解し、1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(282mg, 0.6mmol, 収率44%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd, J=8.7, 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d, J=6.8Hz), 2.77 (3H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 3.0-3.7 (7H, m), 3.75-3.9 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.5H<sub>2</sub>O: C, 67.69; H, 7.78; Cl, 7.40; N, 8.77. Found: C, 67.58; H, 7.75; Cl, 7.17; N, 8.59.

【0034】

実施例2

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) δ 1.3-2.1 (8H, m), 2.46 (1H, dd, J=9.0, 17.2Hz), 2.66 (1H, dd, J=6.0, 17.2Hz), 2.75-3.2 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.2-3.65 (3H, m), 3.42 (1H, t, J=10.0Hz), 3.57 (1H, dd, J=5.5, 10.0Hz), 3.75-3.95 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.5-7.7 (3H, m).

Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl·0.2H<sub>2</sub>O: C, 62.63; H, 7.99; Cl, 9.24; N, 1

, dd,  $J=5.7, 17.9\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 2.95-3.4 (9H, m), 3.41 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.56 (1H, dd,  $J=5.3, 9.8\text{Hz}$ ), 3.6-3.95 (4H, m), 6.62 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.32; H, 6.79; N, 8.00. Found: C, 66.23; H, 6.71; N, 7.95.

【0036】

#### 実施例6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率42%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.3 (6H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.0, 17.3\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=5.7, 17.3\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 2.8-4.0 (12H, m), 6.67 (2H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.51; H, 7.07; N, 7.64. Found: C, 65.53; H, 6.97; N, 7.65.

#### 実施例7

N-[3-(4-アセトアミド-4-フェニル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-アセトアミド-4-フェニルピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.85-2.8 (8H, m), 2.07 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.1-3.7 (9H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 7.25-7.7 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.48; H, 7.45; Cl, 6.59; N, 10.41. Found: C, 62.56; H, 7.23; Cl, 7.02; N, 10.11.

#### 実施例8

N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

インデン-1-スピロ-4'-ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。収率43%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45-1.65 (2H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.3-2.55 (3H, m), 2.67 (1H, dd,  $J=6.2, 17.2\text{Hz}$ ), 2.77 (3H, s), 3.2-3.45 (5H, m), 3.42 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=5.4, 9.8\text{Hz}$ ), 3.65-3.8 (2H, m), 3.8-3.95 (2H, m), 6.63 (2H, s), 6.97 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 7.25-7.7 (9H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.53; H, 6.80; N, 7.27. Found: C, 66.60; H, 6.62; N, 7.30.

【 0 0 3 7 】

#### 実施例9

N-(3-{4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]-1-ピペリジニル}プロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-[ヒドロキシ(ジフェニル)メチル]ピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-2.55 (12H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.8-3.15 (3H, m), 3.17 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 3.55-3.8 (3H, m), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 73.88; H, 7.55; N, 7.83. Found: C, 73.81; H, 7.58; N, 7.83.

#### 実施例10

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 2塩酸塩

1-ベンジルピペラジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.1 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.2, 17.1\text{Hz}$ ), 2.64 (1H, dd,  $J=6.5, 17.1\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 3.15-3.7 (13H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.38 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.45-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.02; H, 7.31; Cl, 13.40; N, 10.59. Found: C, 59.00; H, 7.34; Cl, 13.36; N, 10.49.

## 実施例11

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-3-ピロリジンカルボキサミド

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(463mg, 1.1mmol)をメタノール(10ml)に溶解し、水酸化パラジウム-炭素(20%, 93mg)を加えて室温で16時間、水素雰囲気下撹拌した。不溶物を濾別し、不溶物をメタノールで洗浄した。濾液を減圧濃縮して表題化合物(364mg, 1.1mmol, 収率99%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.6-1.85 (2H, m), 2.15-2.6 (9H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.19 (1H, t,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.64 (1H, dd,  $J=6.8, 8.9\text{Hz}$ ), 3.65-3.8 (2H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

【0038】

## 実施例12

N-[3-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

実施例11で得られた化合物(192mg, 0.56mmol)、トリエチルアミン(0.101ml, 0.72mmol)をTHF(5ml)に溶解し、氷冷下で塩化ベンゾイル(0.078ml, 0.67mmol)を加えて同温度で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し飽和重曹水(15ml)を加え酢酸エチルで(30ml $\times$ 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0 $\rightarrow$ 9/1 $\rightarrow$ 4/1)に付した。目的画分を減圧濃縮しN-[3-(4-ベンゾイル-1-ピペラジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド(221mg, 0.49mmol)を得た。得られた化合物をメタノールに溶解し、フマル酸(57mg, 0.49mmol)を加えて減圧濃縮後、ジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(228mg, 0.40mmol, 収率72%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.44 (1H, dd,  $J=9.0, 17.6\text{Hz}$ ), 2.65 (1H, dd,  $J=6.0, 17.6\text{Hz}$ ), 2.76 (3H, s), 3.1-4.0 (15H, m), 6.63 (2H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.4-7.65 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{26}H_{32}N_4O_3 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.9H_2O$ : C, 62.03; H, 6.56; N, 9.65. Found: C, 61.97; H, 6.36; N, 9.35.

### 実施例13

N-{3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.56-1.90 (6H, m), 1.97-2.44 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.85-3.26 (5H, m), 3.58-3.80 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.34-7.53 (3H, m), 7.95 (2H, dd,  $J=5.1, 8.8Hz$ ).

【0039】

### 実施例14

N-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.44-1.95 (7H, m), 2.03-2.91 (10H, m), 2.97-3.25 (3H, m), 3.60-3.84 (3H, m), 7.13-7.54 (9H, m).

### 実施例15

N-{3-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.56-1.87 (2H, m), 2.16-2.84 (11H, m), 2.93-3.26 (6H, m), 3.56-3.84 (3H, m), 6.69-7.21 (6H, m), 7.29-7.52 (3H, m).

### 実施例16

N-{3-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて実施例1と同様の反応と精製処理を

行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.86 (2H, m), 2.12-2.50 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.94-3.21 (2H, m), 3.55-3.77 (3H, m), 4.19 (1H, s), 7.07-7.30 (8H, m), 7.33-7.50 (7H, m).

#### 実施例17

N-[4-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.39-1.64 (4H, m), 1.71-2.43 (9H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.86-3.27 (5H, m), 3.59-3.68 (3H, m), 7.06-7.20 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.97 (2H, dd,  $J=5.5, 8.9\text{Hz}$ ).

【0 0 4 0】

#### 実施例18

N-[4-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42-1.93 (7H, m), 1.97-2.52 (7H, m), 2.56-2.89 (6H, m), 2.95-3.25 (2H, m), 3.55-3.81 (3H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.23-7.56 (7H, m).

#### 実施例19

N-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46-1.64 (4H, m), 2.23 (1H, dd,  $J=9.2, 16.9\text{Hz}$ ), 2.33-2.46 (2H, m), 2.53-2.80 (8H, m), 3.00-3.24 (6H, m), 3.60-3.80 (3H, m), 6.81-7.02 (4H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.35-7.53 (3H, m).

## 実施例20

N-[4-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペラジニル]ブチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例4で得られた化合物と1-(ジフェニルメチル)ピペラジンをを用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.62 (4H, m), 2.08-2.53 (11H, m), 2.58-2.80 (4H, m), 2.93-3.22 (2H, m), 3.54-3.77 (3H, m), 4.20 (1H, s), 7.06-7.51 (15H, m).

【0041】

## 実施例21

N-[5-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]ペンチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例5で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.63 (6H, m), 1.68-1.92 (4H, m), 1.97-2.40 (5H, m), 2.60-2.80 (4H, m), 2.91-3.28 (5H, m), 3.58-3.76 (3H, m), 7.06-7.21 (4H, m), 7.35-7.53 (3H, m), 7.96 (2H, dd,  $J=5.5, 8.8\text{Hz}$ ).

## 実施例22

N-[2-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]エチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

参考例6-4で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率20%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.75-2.3 (4H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=9.4, 17.6\text{Hz}$ ), 2.55-2.75 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.05-4.0 (10H, m), 4.05-4.3 (2H, m), 6.66 (2H, s), 7.29 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45-7.65 (3H, m), 8.06 (2H, dd,  $J=5.5, 8.7\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.60; H, 6.27; N, 7.07. Found: C, 60.68; H, 6.13; N, 7.15.



## 【0042】

## 実施例23

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例7で得られた化合物を用いて実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率69%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.47 (1H, dd,  $J=9.4$ , 18.0Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.65 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.75-3.2 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.2-3.7 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 7.25-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 58.80; H, 6.47; Cl, 19.28; N, 7.62. Found: C, 58.77; H, 6.41; Cl, 18.91; N, 7.56.

## 実施例24

N-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-[4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例7で得られた化合物と4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩を用いて、実施例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.7-2.3 (6H, m), 2.4-2.75 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.0-4.0 (12H, m), 7.2-7.4 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.0-8.15 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.09; H, 5.54; Cl, 18.40; N, 7.27. Found: C, 56.14; H, 5.66; Cl, 17.80; N, 7.22.

## 【0043】

## 実施例25

N-[3-(4-ベンジリデン-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例8-2で得られた化合物(274mg, 1.0mmol)、4-ベンジリデンピペリジン塩酸塩(231mg, 1.10mmol)、THF(10ml)の混合物にトリエチルアミン(0.209ml, 1.5mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(318mg, 1.5mmol)を順に加えて室温で6時間攪拌した。飽和重曹水(15ml)、水(10ml)を加え酢酸エチル(20ml×3)で

抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→6/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(380mg, 0.81mmol, 収率81%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.9-2.15 (2H, m), 2.3-4.0 (17H, m), 2.78 (3H, s), 6.61 (1H, s), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.47; H, 7.42; Cl, 7.38; N, 8.74. Found: C, 67.48; H, 7.44; Cl, 7.40; N, 8.70.

#### 実施例26

1-メチル-5-オキソ-N-[3-(4-フェノキシ-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-フェノキシピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.7-2.35 (7H, m), 2.35-2.55 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.85-3.85 (11H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.2-7.6 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.20; H, 7.38; Cl, 7.29; N, 8.64. Found: C, 64.17; H, 7.50; Cl, 7.99; N, 8.66.

【 0 0 4 4 】

#### 実施例27

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-N-(3-[4-[(E)-2-フェニルエテニル]-1-ピペリジニル]プロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-[(E)-2-フェニルエテニル]ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率89%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.55-1.9 (2H, m), 1.9-2.2 (5H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=9.3, 17.2\text{Hz}$ ), 2.66 (1H, dd,  $J=6.3, 17.2\text{Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 2.85-3.75 (9H, m), 3.75-3.95 (2H, m), 6.30 (1H, dd,  $J=6.5, 16.0\text{Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{35}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 68.23; H, 7.61; Cl, 7.19; N, 8.53. Found: C, 68.18; H, 7.44; Cl, 7.20; N, 8.52.

#### 実施例28

1-メチル-5-オキソ-N-[3-(4-フェネチル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-フェネチルピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率62%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.3-1.85 (5H, m), 1.85-2.15 (4H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=8.7$ , 17.7Hz), 2.55-3.65 (12H, m), 2.77 (3H, s), 3.75-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 66.98; H, 8.03; Cl, 7.06; N, 8.37. Found: C, 66.99; H, 8.10; Cl, 7.52; N, 8.31.

#### 実施例29

N-[3-[4-(ベンジルオキシ)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

4-(ベンジルオキシ)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率75%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.7-2.4 (6H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=8.8$ , 17.4Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=6.1$ , 17.4Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.65 (9H, m), 3.75-4.0 (3H, m), 4.64 (2H, s), 7.3-7.45 (2H, m), 7.45 (5H, s), 7.5-7.65 (3H, m).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{35}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 65.27; H, 7.55; Cl, 7.14; N, 8.46. Found: C, 65.27; H, 7.63; Cl, 7.14; N, 8.51.

[0045]

#### 実施例30

N-[3-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピペリジニル]プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

4-(ジフェニルメチル)ピペリジン塩酸塩を用いて実施例25と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

$^1H$  NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1.0-1.3 (2H, m), 1.3-1.75 (4H, m), 1.95-2.55 (5H, m)

, 2.62 (3H, s), 2.8-3.1 (3H, m), 3.13 (1H, t, J=9.2Hz), 3.37 (1H, dd, J=6.1, 9.2Hz), 3.5-3.7 (4H, m), 3.54 (1H, d, J=11.0Hz), 6.57 (2H, s), 7.05-7.55 (15H, m).

Anal. Calcd for  $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3H_2O$ : C, 70.41; H, 6.96; N, 6.66. Found: C, 70.48; H, 7.06; N, 6.67.

### 実施例31

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(4-メチルフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(358mg, 2.5mmol)、DMF(0.023ml)、ジクロロメタン(10ml)の混合物に氷冷下、オキサリルクロリド(0.256ml, 3.0mmol)を加えて同温度で15分間、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。得られた溶液を参考例9で得られた化合物(395mg, 1.0mmol)、トリエチルアミン(1.39ml, 10mmol)、ジクロロメタン(15ml)の混合物に攪拌下、-20℃で加え0℃まで上昇させながら1時間攪拌した。飽和重曹水(15ml)を加え有機溶媒を減圧留去後、酢酸エチル(15ml×3)で抽出し有機層を飽和重曹水(5ml×3)、飽和食塩水(5ml)で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をメタノールに溶解し1N塩化水素(ジエチルエーテル溶液, 2ml)を加えて減圧濃縮した。残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(409mg, 0.84mmol, 収率85%)を吸湿性の淡黄色アモルファスとして得た。

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.3-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd, J=9.9, 16.5Hz), 2.3-2.6 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (9H, m).

Anal. Calcd for  $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 67.96; H, 7.98; Cl, 7.16; N, 8.49. Found: C, 67.99; H, 7.94; Cl, 7.45; N, 8.28.

【0046】

### 実施例32

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-tert-ブチルフェニル)-1-メ

チル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例11で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率75%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.31 (9H, s), 1.35-1.95 (7H, m), 2.11 (1H, dd,  $J=9.6$ , 16.4Hz), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.34; H, 8.48; Cl, 6.60; N, 7.83. Found: C, 69.27; H, 8.52; Cl, 6.40; N, 7.82.

実施例33

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(5-インダニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例12で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率69%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44-1.58 (2H, m), 1.88-2.14 (7H, m), 2.44-2.49 (1H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.81-2.98 (6H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.28-3.53 (5H, m), 3.76-3.82 (2H, m), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.22-7.43 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.08; H, 8.07; N, 7.82. Found: C, 67.19; H, 7.97; N, 8.01.

実施例34

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例13で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率88%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.75-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.7$ , 17.7Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.75-3.0 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.2-3.65 (5H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.89 (3H, s), 7.13 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.2-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.83; H, 7.73; Cl, 6.94; N, 8

.22. Found: C, 65.79; H, 7.70; Cl, 6.98; N, 8.06.

【 0 0 4 7 】

### 実施例35

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例14で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.7 (2H, m), 1.7-2.1 (5H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=8.6$ , 17.4Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.75-4.1 (11H, m), 2.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.2-7.5 (5H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.18; H, 7.69; Cl, 6.53; N, 7.74. Found: C, 64.21; H, 7.69; Cl, 6.65; N, 7.77.

### 実施例36

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジエトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例15で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.52 (8H, m), 1.82-2.00 (5H, m), 2.46-2.64 (5H, m), 2.70-2.95 (5H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.30-3.56 (6H, m), 4.10-4.22 (4H, m), 6.91-7.02 (2H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.62; H, 8.05; N, 7.29. Found: C, 64.39; H, 8.11; N, 7.42.

### 実施例37

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例16で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率86%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.35-1.65 (2H, m), 1.8-2.1 (5H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=9.6$ ,

17.6Hz), 2.55-2.75 (1H, m), 2.64 (2H, d, J=7.2Hz), 2.75-3.65 (9H, m), 2.78 (3H, s), 3.65-3.95 (2H, m), 7.2-7.45 (7H, m), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz).  
 Anal. Calcd for  $C_{27}H_{34}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 62.93; H, 7.08; Cl, 13.76; N, 8.15. Found: C, 63.04; H, 7.14; Cl, 13.60; N, 8.16.

【 0 0 4 8 】

#### 実施例38

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例17で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率79%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.40-1.55 (2H, m), 1.85-2.03 (5H, m), 2.47-2.95 (9H, m), 3.06-3.59 (7H, m), 3.71-3.85 (2H, m), 7.25-7.55 (9H, m).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{34}ClN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$ : C, 62.71; H, 7.10; N, 8.13. Found: C, 62.77; H, 7.05; N, 8.24.

#### 実施例39

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例19で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率80%。

$^1H$  NMR ( $D_2O$ )  $\delta$  1.40-1.55 (2H, m), 1.89-2.00 (5H, m), 2.48-2.64 (4H, m), 2.77-2.94 (5H, m), 3.06-3.14 (2H, m), 3.30-3.55 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.20-7.46 (8H, m).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{33}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ : C, 62.74; H, 6.86; N, 8.13. Found: C, 62.44; H, 6.88; N, 8.27.

#### 実施例40

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例20で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率63%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43-1.58 (2H, m), 1.88-1.95 (5H, m), 2.47-2.65 (4H, m), 2.77-2.91 (5H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.26 (1H, m), 3.36-3.55 (4H, m), 3.66-3.82 (2H, m), 7.10-7.49 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.88; H, 6.92; N, 8.02. Found: C, 62.14; H, 6.95; N, 8.26.

【 0 0 4 9 】

#### 実施例41

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2,6-ジフルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例21で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率88%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.58 (2H, m), 1.76-2.07 (5H, m), 2.50-2.64 (4H, m), 2.71-2.94 (5H, m), 3.08-3.29 (3H, m), 3.42-3.56 (4H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 7.19-7.38 (7H, m), 7.53-7.58 (1H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.67; H, 6.94; N, 7.99. Found: C, 61.52; H, 6.92; N, 8.29.

#### 実施例42

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例22で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率68%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.40-1.58 (2H, m), 1.89-1.96 (5H, m), 2.47-2.64 (4H, m), 2.77-2.95 (5H, m), 3.01-3.13 (2H, m), 3.32-3.56 (5H, m), 3.73-3.79 (2H, m), 7.25-7.40 (6H, m), 7.55-7.60 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClFN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.50; H, 6.39; N, 7.84. Found: C, 60.70; H, 6.71; N, 8.16.

#### 実施例43

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩



参考例23で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.44-1.57 (2H, m), 1.70-1.85 (5H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.13-3.45 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.65-7.69 (2H, m), 7.85-7.90 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.47; H, 6.63; N, 7.68. Found: C, 61.43; H, 6.73; N, 7.97.

【 0 0 5 0 】

#### 実施例44

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例24で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率50%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44-1.51 (2H, m), 1.89-2.01 (5H, m), 2.45-2.63 (4H, m), 2.69-2.96 (5H, m), 3.08-3.85 (9H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 8.06 (2H, s), 8.26 (1H, s).

#### 実施例45

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例25で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率60%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.45-1.58 (2H, m), 1.69-1.85 (5H, m), 2.06-2.19 (2H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-3.05 (4H, m), 3.12-3.46 (4H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 7.16-7.34 (5H, m), 7.47-7.61 (4H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.53; H, 6.46; N, 7.44. Found: C, 59.31; H, 6.54; N, 7.70.

#### 実施例46

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(1-ナフチル)-5-オキ

## ソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例26で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率67%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.43-1.56 (2H, m), 1.86-2.10 (5H, m), 2.58-2.80 (6H, m), 2.86-3.40 (8H, m), 3.47-3.57 (4H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.54-7.82 (5H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.05; H, 7.55; N, 7.68. Found: C, 67.79; H, 7.47; N, 7.62.

【 0 0 5 1 】

## 実施例47

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3-ピフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例27で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率85%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-2.0 (7H, m), 2.14 (1H, dd,  $J=9.5, 17.3\text{Hz}$ ), 2.4-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.6-3.85 (2H, m), 7.1-7.8 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.40; H, 7.44; Cl, 6.39; N, 7.57. Found: C, 71.31; H, 7.49; Cl, 6.37; N, 7.53.

## 実施例48

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例28で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率82%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-1.95 (7H, m), 2.09 (1H, dd,  $J=10.0, 17.2\text{Hz}$ ), 2.3-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.55-3.75 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.9-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.78; H, 7.41; Cl, 6.06; N, 7.18. Found: C, 69.72; H, 7.42; Cl, 5.94; N, 7.16.

#### 実施例49

N-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

参考例29で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.3-1.95 (7H, m), 2.10 (1H, dd,  $J=9.4, 16.8\text{Hz}$ ), 2.35-2.6 (3H, m), 2.6-3.5 (9H, m), 2.63 (3H, s), 3.5-3.75 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.05-7.55 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 69.57; H, 7.42; Cl, 6.04; N, 7.16. Found: C, 69.60; H, 7.38; Cl, 6.14; N, 7.18.

【0 0 5 2】

#### 実施例50

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-trans-4-コチニンカルボキサミド 2塩酸塩

参考例10で得られた化合物とtrans-4-コチニンカルボン酸を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率93%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.42-1.48 (2H, m), 1.83-1.95 (5H, m), 2.60-2.63 (5H, m), 2.69-2.92 (5H, m), 3.02-3.60 (6H, m), 5.04 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.24-7.41 (10H, m), 7.97 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.24 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 2\text{HCl}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.94; H, 7.10; N, 9.18. Found: C, 62.80; H, 7.29; N, 8.88.

#### 実施例51

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 68% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.33 (2H, m), 1.40-1.86 (7H, m), 2.23-2.36 (3H, m)

), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.68-2.90 (3H, m), 2.92-3.12 (2H, m), 3.53 (1H, dd,  $J = 7.6, 5.4$  Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 4.33 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.43 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 7.00-7.30 (15H, m).

Anal. Calcd for  $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 76.41; H, 7.77; N, 8.10. Found: C, 76.37; H, 7.63; N, 8.23.

#### 実施例52

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N,1-ジフェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例43で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 62% (油状物)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.10-2.00 (9H, m), 2.27-2.45 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.81-2.99 (3H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.62 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.71-3.79 (2H, m), 4.18 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 7.09-7.53 (15H, m).

Anal. Calcd for  $C_{32}H_{37}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 76.16; H, 7.59; N, 8.33. Found: C, 75.91; H, 7.85; N, 8.35.

【 0 0 5 3 】

#### 実施例53

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-シクロヘキシル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例45で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57% (油状物)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.00-1.86 (19H, m), 2.15-2.32 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.58-2.70 (1H, m), 2.67-3.06 (3H, m), 3.18 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.56-3.94 (4H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

Anal. Calcd for  $C_{32}H_{43}N_3O_2 \cdot 0.5H_2O$ : C, 75.26; H, 8.68; N, 8.23. Found: C, 75.19; H, 8.37; N, 8.32.

#### 実施例54

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-ブチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例46で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 46% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.05-1.90 (13H, m), 2.22 (1H, dd,  $J = 16.8, 8.8$  Hz), 2.28 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66 (1H, dd,  $J = 16.8, 8.8$  Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 2.94-3.45 (4H, m), 3.62-3.75 (3H, m), 7.10-7.50 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.34; H, 8.73; N, 8.67. Found: C, 74.60; H, 8.77; N, 8.89.

#### 実施例55

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-1-フェネチル-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 59% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.12-1.37 (2H, m), 1.38-1.90 (7H, m), 2.13-2.31 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.61-2.85 (5H, m), 2.92-3.06 (2H, m), 3.44 (2H, t like,  $J = 7.4$  Hz), 3.54-3.59 (1H, m), 3.69 (2H, t like,  $J = 7.4$  Hz), 7.07-7.44 (15H, m).

【0054】

#### 実施例56

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 84% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.31 (2H, m), 1.35-1.91 (9H, m), 2.13-2.32 (3H, m),

), 2.49-2.71 (5H, m), 2.80-3.03 (3H, m), 3.13 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.22-3.43 (2H, m), 3.59-3.74 (3H, m), 7.10-7.48 (15H, m).

#### 実施例57

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例10と参考例49で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 81% (油状物).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.85 (9H, m), 2.05-2.34 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.65-2.83 (3H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.51 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.8$  Hz), 3.64-3.72 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.27 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 7.07-7.45 (12H, m).

#### 実施例58

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

実施例57で得られた化合物 (65 mg, 0.12mmol) のアセトニトリル/水 (1.5mL/0.5mL) 混合溶液中に、0℃でCAN (132 mg, 0.24mmol) を加え、室温で1時間撹拌した。CAN (66 mg, 0.12mmol) を追加し、室温で14時間撹拌した。反応液に水 (5 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 20 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1で溶出) で精製し表題化合物 (25 mg, 50%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.33 (2H, m), 1.38-1.87 (7H, m), 2.08-2.32 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.59-2.85 (3H, m), 3.09-3.28 (2H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 5.42 (1H, br), 7.10-7.49 (10H, m).

MS  $m/z = 420$  ( $\text{MH}^+$ ).

【0055】

#### 実施例59

1-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例44で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 58% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.38 (2H, m), 1.38-1.86 (7H, m), 2.22-2.40 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66-2.82 (3H, m), 2.90-3.15 (2H, m), 3.45-3.70 (3H, m), 4.34 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 6.97 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz), 7.10-7.40 (11H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz)

#### 実施例60

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例47で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 40% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.87 (7H, m), 2.17-2.30 (3H, m), 2.51 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.61-3.04 (6H, m), 3.41-3.55 (4H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 6.96 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.11-7.31 (11H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz)。

#### 実施例61

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例18と参考例48で得られた化合物を用いて、実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 75% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.37 (2H, m), 1.38-1.85 (9H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.49-2.68 (5H, m), 2.78-2.98 (3H, m), 3.16 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 3.29 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.58-3.71 (3H, m), 7.00 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.6$  Hz),

7.03-7.31 (11H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz).

【 0 0 5 6 】

#### 実施例62

N-ベンジル-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-3-  
-ピロリジンカルボキサミド

参考例32で得られた化合物 (200 mg, 0.62 mmol) のアセトニトリル (6 mL) 溶液に、1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸 (89 mg, 0.62 mmol) 及び、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (104 mg, 0.68 mmol) を加え、ついで、ジシクロヘキシルカルボジイミド (141 mg, 0.68 mmol) を加えた。この混合物を80℃で1時間攪拌した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (20 mL) を加え不溶物をろ去した。母液を2規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 35 g, 酢酸エチルで溶出) で精製し表題化合物 (125 mg, 45%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約1:1の異性体混合物)  $\delta$  1.10-1.40 (2H, m), 1.41-1.88 (7H, m), 2.19-2.78 (8H, m), 2.80 (1.5H, s), 2.88 (1.5H, s), 3.21-3.82 (5H, m), 4.48-4.73 (2H, m), 7.11-7.37 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.38; H, 8.36; N, 9.29. Found: C, 74.38; H, 8.49; N, 9.09.

#### 実施例63

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例33で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-2.00 (11H, m), 2.18-2.90 (9H, m), 3.20-3.83 (5H, m), 4.32 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.41 (1H, s), 4.69 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.69-6.76 (2H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.11-7.32 (5H, m).



【 0 0 5 7 】

## 実施例64

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(1-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例34で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 87% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.4:0.6の異性体混合物)  $\delta$  1.10-1.38 (2H, m), 1.39-1.93 (7H, m), 2.17 (0.60 $\times$ 2H, t like,  $J$  = 6.8 Hz), 2.32 (0.40 $\times$ 2H, t like,  $J$  = 7.4 Hz), 2.49-3.00 (9H, m), 3.10-3.83 (5H, m), 5.00-5.23 (2H, m), 7.11-7.60 (9H, m), 7.80-8.00 (3H, m)。

## 実施例65

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1-メチル-N-(2-ナフチルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例35で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 64% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約1:1の異性体混合物)  $\delta$  1.06-2.00 (9H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 2.41-2.56 (3H, m), 2.60-2.89 (6H, m), 3.20-3.84 (5H, m), 4.66-4.89 (2H, m), 7.11-7.88 (12H, m)。

## 実施例66

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例41で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約 1 : 1 の異性体混合物)  $\delta$  1.00-1.90 (9H, m), 2.14-2.30 (2H, m), 2.50 (2H, d,  $J$  = 6.2Hz), 2.59-2.80 (4H, m), 2.86 (0.5 $\times$ 3H, s), 2.87 (0.5 $\times$ 3H, s), 2.98-3.17 (4H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.40-3.59 (2H,

m), 3.69-3.82 (1H, m), 4.60-4.80 (0.5H, m), 5.01-5.16 (0.5H, m), 7.10-7.27 (9H, m).

【0058】

#### 実施例67

N-ベンジル-N-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例36で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 54% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.4:0.6の異性体混合物)  $\delta$  1.60-1.90 (5H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.30-2.53 (5H, m), 2.60-2.80 (3H, m), 2.82 (0.6 $\times$ 3H, s), 2.87 (0.4 $\times$ 3H, s), 3.27-3.90 (5H, m), 4.54-4.75 (2H, m), 7.13-7.46 (9H, m).

#### 実施例68

N-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-N-イソプロピル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例37で得られた化合物を用いて実施例62と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 11% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) (約0.35:0.65の異性体混合物)  $\delta$  1.18 (0.35 $\times$ 6H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.24 (0.65 $\times$ 6H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.60-1.90 (4H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.40-2.95 (11+0.65H, m), 3.24 (2H, dd,  $J$  = 10.0, 6.0 Hz), 3.38-3.55 (2+0.35H, m), 3.60-3.85 (1H, m), 3.90-4.10 (0.65H, m), 4.55-4.70 (0.35H, m), 7.28-7.50 (4H, m).

#### 実施例69

N-{3-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピル}-N-シクロヘキシル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例38で得られた化合物を用いて実施例31と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00–1.86 (9H, m), 2.24–2.41 (3H, m), 2.50 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.70–2.90 (3H, m), 3.02–3.15 (2H, m), 3.50–3.74 (3H, m), 4.40 (2H, s), 7.05–7.50 (12H, m), 8.55 (2H, d,  $J = 5.8$  Hz).

【0061】

#### 参考例1

##### 1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸(8.59g, 60mmol)、アニリン(5.59g, 60mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.92g, 66mmol)のDMF(60ml)溶液にN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(17.25g, 90mmol)を加えて室温で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し残留物に飽和重曹水(120ml)を加えジクロロメタン(120ml×5)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル170g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(11.04g, 51mmol, 84%)を白色結晶として得た。

mp 163–165°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd,  $J=9.9, 17.1\text{Hz}$ ), 2.81 (1H, dd,  $J=8.4, 17.1\text{Hz}$ ), 2.88 (3H, s), 3.15–3.31 (1H, m), 3.58 (1H, dd,  $J=9.6, 9.6\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, dd,  $J=7.0, 9.6\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=7.3, 8.0\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : C, 66.04; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 66.00; H, 6.44; N, 12.89.

#### 参考例2

##### N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例1と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 164–166°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.67 (1H, dd,  $J=10.0, 17.0\text{Hz}$ ), 2.78 (1H, dd,  $J=7.8, 17.0\text{Hz}$ ), 2.89 (3H, s), 3.16–3.33 (1H, m), 3.59 (1H, dd,  $J=9.6, 9.6\text{Hz}$ ), 3.7

8 (1H, dd, J=6.6, 9.6Hz), 7.38 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.97 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_2$ : C, 50.19; H, 4.21; Cl, 24.69; N, 9.76. Found: C, 50.22; H, 4.26; Cl, 24.54; N, 9.94.

【0062】

#### 参考例3

N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例1で得られた化合物(2.00g, 9.2mmol)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 733mg, 18mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いて1-ブロモ-3-クロロプロパン(1.81ml, 18mmol)を加えて氷冷下で30分、室温まで上昇させながら1時間攪拌した。氷冷下で水(100ml)を加え酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(2.43g, 純度 $^1H$  NMRより約80%)を無色油状物として得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J=9.3, 17.0Hz), 2.68 (1H, dd, J=8.5, 17.0Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.19 (1H, t, J=8.8Hz), 3.56 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (1H, dd, J=7.0, 8.8Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

#### 参考例4

N-(4-クロロブチル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-ブロモ-4-クロロブタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.58-1.89 (4H, m), 2.23 (1H, dd, J=9.3, 16.7Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 2.97-3.25 (2H, m), 3.50-3.81 (5H, m), 7.11-7.20 (2H, m), 7.36-7.53 (3H, m).

#### 参考例5

N-(5-クロロペンチル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-ブロモ-5-クロロペンタンを用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35-1.87 (6H, m), 2.23 (1H, dd,  $J=9.3, 16.3\text{Hz}$ ), 2.60-2.80 (4H, m), 2.95-3.24 (2H, m), 3.52 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.59-3.77 (3H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 7.38-7.53 (3H, m).

【0063】

参考例6-1

2-[[[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル)カルボニル]アニリノ]酢酸エチル

参考例1で得られた化合物(2.00g, 9.2mmol)をDMF(20ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 916mg, 23mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いてブロモ酢酸エチル(3.05ml, 28mmol)を加えて氷冷下で30分、室温で6時間攪拌した。反応液を氷冷下で0.5N塩酸(100ml)に注ぎ酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル70g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(2.43g, 8.0mmol, 87%)を得た。mp72-74℃

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.28 (1H, dd,  $J=9.4, 16.4\text{Hz}$ ), 2.75 (1H, dd,  $J=7.8, 16.4\text{Hz}$ ), 2.78 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.6-3.8 (1H, m), 4.22 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.26 (1H, d,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, d,  $J=17.1\text{Hz}$ ), 7.3-7.55 (5H, m).

参考例6-2

2-[[[(1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジニル)カルボニル]アニリノ]酢酸

参考例6-1で得られた化合物(1.83g, 6.0mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、8N水酸化ナトリウム水溶液(1.5ml)を加えて室温で10時間攪拌した。1N塩酸(13ml)を加え減圧濃縮し残留物に酢酸エチルを加え無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾過後、減圧濃縮して表題化合物(1.54g, 5.6mmol, 93%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.35 (1H, dd,  $J=9.0, 17.0\text{Hz}$ ), 2.75-2.95 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.1-3.35 (2H, m), 3.65-3.8 (1H, m), 4.31 (1H, d,  $J=17.4\text{Hz}$ ), 4.4

5 (1H, d, J=17.4Hz), 7.3-7.55 (5H, m).

【0064】

#### 参考例6-3

N-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-2で得られた化合物(829mg, 3.0mmol)、トリエチルアミン(0.627ml, 4.5mmol)をTHF(15ml)に溶解し、-15℃でクロロギ酸エチル(0.43ml, 4.5mmol)を加えて-15℃から-10℃で30分間攪拌した。続いて-10℃で水素化ホウ素ナトリウム(227mg, 6.0mmol)を水(1.5ml)に溶解した溶液を加え-10℃から0℃で1時間攪拌した。0℃で1N塩酸を加え有機溶媒を減圧留去後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル10g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮して表題化合物(662mg, 2.5mmol, 84%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.27 (1H, dd, J=9.5, 16.9Hz), 2.71 (1H, dd, J=8.4, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 3.0-3.25 (1H, m), 3.22 (1H, t, J=8.9Hz), 3.66 (1H, d, J=6.6, 8.9Hz), 3.7-4.1 (4H, m), 7.15-7.3 (2H, m), 7.3-7.55 (3H, m).

#### 参考例6-4

N-(2-クロロエチル)-N-フェニル-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例6-3で得られた化合物(659mg, 2.5mmol)、トリフェニルホスフィン(857mg, 3.3mmol)、四塩化炭素(10ml)の混合物を加熱還流下1時間攪拌した。不溶物を濾別し、不溶物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル40g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→95/5)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物にジエチルエーテルを加えて沈殿物を濾取した。沈殿物をジエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(366mg, 1.3mmol, 52%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (1H, dd, J=9.3, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.2, 16.9Hz), 2.78 (3H, s), 2.95-3.25 (1H, m), 3.21 (1H, t, J=8.9Hz), 3.55-3.75 (3H, m), 4.00 (1H, dt, J=13.9, 6.2Hz), 4.11 (1H, dt, J=13.9, 6.6Hz), 7.2

-7.3 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

【0 0 6 5】

参考例7

N-(3-クロロプロピル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例2で得られた化合物を用いて参考例3と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。純度<sup>1</sup>H NMRより約50%。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.95-2.15 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=9.7, 17.1Hz), 2.6-2.8 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.95-3.2 (1H, m), 3.24 (1H, t, J=9.2Hz), 3.56 (2H, t, J=6.4Hz), 3.66 (1H, dd, J=7.0, 9.2Hz), 3.75-3.9 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=2.4, 8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz).

参考例8-1

N-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)エチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例1で得られた化合物(2.40g, 11mmol)をDMF(22ml)に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%, 880mg, 22mmol)を加えて同温度で1時間攪拌した。続いて2-(2-ブromoエチル)-1,3-ジオキサラン(2.58ml, 22mmol)を加えて80℃で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し水(45ml)を加えジクロロメタン(45ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル70g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1)に付した。目的画分を減圧濃縮し残留物をジイソプロピルエーテルと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶化し沈殿物を濾取した。沈殿物をジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(2.47g, 7.8mmol, 70%)を淡黄色結晶として得た。

mp108-110℃

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91 (2H, dt, J=4.4, 7.3Hz), 2.23 (1H, dd, J=9.1, 16.9Hz), 2.70 (1H, dd, J=8.0, 16.9Hz), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t, J=9.1Hz), 3.66 (1H, dd, J=6.9, 9.1Hz), 3.75-4.0 (6H, m), 4.93 (1H, t, J=4.4Hz), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m).

【0066】

## 参考例8-2

N-[2-ホルミルエチル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

参考例8-1で得られた化合物(1.95g, 6.1mmol)を1N塩酸(10ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。ジクロロメタン(20ml×3)で抽出し有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して表題化合物(1.66g, 6.1mmol, 99%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (1H, dd,  $J=9.4, 16.6\text{Hz}$ ), 2.6-2.8 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.95-3.15 (1H, m), 3.18 (1H, t,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, dd,  $J=6.9, 9.1\text{Hz}$ ), 3.98 (1H, dt,  $J=14.0, 6.6\text{Hz}$ ), 4.14 (1H, dt,  $J=14.0, 6.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.25 (2H, m), 7.35-7.55 (3H, m), 9.77 (1H, t,  $J=1.9\text{Hz}$ ).

## 参考例9

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン 2塩酸塩

4-ベンジルピペリジン(3.51g, 20mmol)、DBU(0.030ml, 0.2mmol)のTHF(40ml)溶液に攪拌下、 $-20^\circ\text{C}$ でアクロレイン(90%, 1.49ml, 20mmol)のTHF(5ml)溶液を5分間かけて滴下し、 $-20^\circ\text{C}$ から $-10^\circ\text{C}$ に上昇させながら1時間攪拌した。続いて $-10^\circ\text{C}$ でp-トルイジン(2.14g, 20mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.48g, 40mmol)を順に加えて室温まで上昇させながら23時間攪拌した。飽和重曹水(160ml)、水を加え酢酸エチル(60ml×3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g, 酢酸エチル/メタノール=1/0→9/1→4/1)に付した。目的画分を減圧濃縮して油状のN-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン(4.07g, 12.6mmol, 63%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.95 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.42 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.55 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (2H, m), 3.13 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.51 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.1-7.35 (5H, m).

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メチルアニリン(4.07g, 12.6mmol)に2-プロパノール(20ml)、4N塩化水素(酢酸エチル溶液, 8ml)を加えて析出し



た沈殿物を濾取した。沈殿物を2-プロパノールで洗浄後、減圧乾燥して表題化合物(4.52g, 11mmol, 57%)を白色結晶として得た。

mp 182-192°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.55 (6H, m), 7.1-7.45 (9H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 65.34; H, 8.22; Cl, 17.53; N, 6.93. Found: C, 65.24; H, 8.38; Cl, 17.37; N, 6.98.

【0067】

#### 参考例10

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率47%。

mp 217°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.44-1.56 (2H, m), 1.81-1.84 (3H, m), 2.08-2.24 (2H, m), 2.62 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.96 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.48-3.56 (4H, m), 7.25-7.65 (10H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.61; H, 8.00; N, 7.18. Found: C, 64.71; H, 7.92; N, 7.32.

#### 参考例11

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-tert-ブチルアニリン 2塩酸塩

4-tert-ブチルアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率51%。

mp 203-213°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.27 (9H, s), 1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.0-3.7 (6H, m), 7.1-7.4 (7H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 68.07; H, 8.77; Cl, 16.07; N, 6.35. Found: C, 68.10; H, 8.80; Cl, 15.85; N, 6.35.

#### 参考例12

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-5-インダニルアミン 2塩酸塩

5-アミノインダンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率28%。

mp 175°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.42-1.50 (2H, m), 1.87-1.93 (3H, m), 2.08-2.15 (4H, m), 2.61 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.82-2.94 (6H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.26-3.54 (4H, m), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.24-7.41 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ : C, 67.67; H, 8.25; N, 6.57. Found: C, 67.73; H, 7.97; N, 6.50.

【0068】

参考例13

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-メトキシアニリン 2塩酸塩

4-メトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率38%。

mp 154-159°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.95 (5H, m), 1.95-2.2 (2H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 3.76 (3H, s), 7.02 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.1-7.45 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.12; H, 7.90; Cl, 16.94; N, 6.69. Found: C, 63.12; H, 7.84; Cl, 16.71; N, 6.78.

参考例14

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジメトキシアニリン 2塩酸塩

3,4-ジメトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率61%。

mp 149-159°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.75-3.0 (2H, m), 3.0-3.65 (6H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.03 (2H, s), 7.05-7.4 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.13; H, 7.90; Cl, 15.43; N,

6.10. Found: C, 60.13; H, 7.72; Cl, 15.26; N, 6.06.

参考例15

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジエトキシアニリン 2塩酸塩

3,4-ジエトキシアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率24%。

mp 160°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.38-1.51 (8H, m), 1.89-1.96 (3H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.63 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.86-2.94 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.45-3.55 (4H, m), 4.13-4.23 (4H, m), 7.02-7.39 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.51; H, 8.23; N, 5.83. Found: C, 62.30; H, 8.10; N, 5.84.

[0069]

参考例16

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-クロロアニリン 2塩酸塩

4-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率70%。

mp 155-159°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 6.85 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.4 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 60.66; H, 7.03; Cl, 25.58; N, 6.74. Found: C, 60.85; H, 6.81; Cl, 25.33; N, 6.79.

参考例17

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロアニリン 2塩酸塩

3-クロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率41%。

mp 202°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.53-2.01 (7H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.66-2.92 (2H, m), 3.08-3.20 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.61-6.69 (3H, m), 7.07-7.30

(6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{27}ClN_2 \cdot 2HCl \cdot 0.1H_2O$ : C, 60.39; H, 7.04; N, 6.71. Found: C, 60.33; H, 6.93; N, 6.84.

#### 参考例18

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジクロロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジクロロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 203°C (dec)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.49-1.76 (5H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.79-3.17 (6H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.68 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8Hz$ ), 6.75 (1H, d,  $J=2.6Hz$ ), 7.17-7.30 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}Cl_2N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ : C, 54.92; H, 6.36; N, 6.10. Found: C, 55.11; H, 6.64; N, 6.37.

【0 0 7 0】

#### 参考例19

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

3,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率53%。

mp 177°C (dec)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.94-1.98 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.06-3.10 (4H, m), 3.38-3.44 (2H, m), 6.51-6.55 (1H, m), 6.67-6.77 (1H, m), 7.11-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $C_{21}H_{26}F_2N_2 \cdot 2HCl$ : C, 60.43; H, 6.76; N, 6.71. Found: C, 59.93; H, 6.67; N, 6.74.

#### 参考例20

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2,4-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2,4-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率43%。

mp 181°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.50-2.54 (2H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 3.05-3.18 (4H, m), 3.37-3.43 (2H, m), 6.72-6.94 (2H, m), 7.04-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 57.93; H, 6.95; N, 6.43. Found: C, 57.46; H, 7.04; N, 6.14.

#### 参考例21

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-2,6-ジフルオロアニリン 2塩酸塩

2,6-ジフルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率15%。

mp 168°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.41-1.50 (2H, m), 1.83-2.08 (5H, m), 2.61 (2H, d,  $J=6.4$  Hz), 2.82-2.94 (2H, m), 3.12-3.55 (6H, m), 7.06-7.42 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 60.43; H, 6.66; N, 6.71. Found: C, 60.27; H, 6.66; N, 6.64.

【 0 0 7 1 】

#### 参考例22

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-クロロ-4-フルオロアニリン 2塩酸塩

3-クロロ-4-フルオロアニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率40%。

mp 197°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.53-1.75 (5H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.85 (2H, m), 3.07-3.10 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=3.0, 6.0\text{Hz}$ ), 7.13-7.34 (6H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClFN}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 56.96; H, 6.60; N, 6.33. Found: C, 57.12; H, 6.43; N, 6.46.

#### 参考例23

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルオロメチル)アニリン 2塩酸塩

4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率36%。

mp 168°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.56-1.75 (5H, m), 1.95-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.04-3.18 (4H, m), 3.38-3.45 (2H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.40 (7H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ : C, 58.80; H, 6.50; N, 6.23. Found: C, 58.64; H, 6.47; N, 6.32.

#### 参考例24

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン 2塩酸塩

3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率19%。

mp 185°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.50-1.76 (5H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (4H, m), 3.40-3.47 (2H, m), 7.05-7.34 (8H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ : C, 51.60; H, 5.65; N, 5.23. Found: C, 51.69; H, 5.54; N, 5.43.

【0072】

#### 参考例25

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン 2塩酸塩

4-(トリフルオロメトキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率35%。

mp 175°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.54-1.75 (5H, m), 1.98-2.06 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.12-3.19 (4H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 6.68 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.16-7.34 (7H, m).

Anal. Calcd for  $C_{22}H_{27}F_3N_2O \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$ : C, 54.45; H, 6.48; N, 5.77. Found: C, 54.26; H, 6.17; N, 5.97.

参考例26

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-1-ナフチルアミン 2塩酸塩

1-アミノナフタレンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率48%。

mp 175°C (dec)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.55-1.75 (5H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.45 (4H, m), 6.82-6.86 (1H, m), 7.16-7.37 (7H, m), 7.46-7.50 (2H, m), 7.81-7.86 (1H, m), 8.21-8.26 (1H, m).

Anal. Calcd for  $C_{25}H_{30}N_2 \cdot 2HCl \cdot 1.0H_2O$ : C, 66.81; H, 7.62; N, 6.23. Found: C, 66.60; H, 7.53; N, 6.25.

参考例27

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]-3-フェニルアニリン 2塩酸塩

3-アミノピフェニルを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率55%。

mp 164-169°C (dec)

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-3.0 (2H, m), 3.0-3.55 (6H, m), 6.95-7.1 (1H, m), 7.1-7.55 (11H, m), 7.64 (2H, d,  $J=7.0Hz$ ).

Anal. Calcd for  $C_{27}H_{32}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.9H_2O$ : C, 68.46; H, 7.62; Cl, 14.97; N, 5.91. Found: C, 68.55; H, 7.62; Cl, 14.87; N, 5.96.

【0073】

参考例28

3-(ベンジルオキシ)-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

3-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率58%。

mp 134-139°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.9 (5H, m), 1.9-2.15 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.08 (2H, s), 6.6-6.85 (3H, m), 7.1-7.5 (11H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$ : C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found: C, 68.90; H, 7.37; Cl, 14.23; N, 5.74.

#### 参考例29

4-(ベンジルオキシ)-N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジル)プロピル]アニリン 2塩酸塩

4-(ベンジルオキシ)アニリンを用いて参考例9と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。収率72%。

mp 160-170°C (dec)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.4-1.95 (5H, m), 2.0-2.25 (2H, m), 2.45-2.6 (2H, m), 2.7-2.95 (2H, m), 2.95-3.5 (6H, m), 5.12 (2H, s), 7.05-7.5 (14H, m).

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}\cdot 2\text{HCl}$ : C, 68.98; H, 7.44; Cl, 14.54; N, 5.75. Found: C, 68.73; H, 7.41; Cl, 14.24; N, 5.64.

【0074】

#### 参考例30

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピルアミン

4-ベンジルピペリジン (24.6 g, 140 mmol) の  $N,N'$ -ジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に、N-(3-ブロモプロピル)フタルイミド (37.5 g, 140 mmol)、続いて、炭酸カリウム (38.7 g, 280 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を水 (400 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (400 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、シリカゲル (100 g) を通してろ過 (酢酸エチルで溶出)、減圧濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して2-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 27.4 g (収率 69%) を得た。この化合物 500 mg (1.38 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン-水和物 (345 mg, 6.9 mmol) を加え、90°C で2時間加熱還流した。



。冷却後、不溶物をろ去し、母液を減圧濃縮した。残渣に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒 (20 mL×3) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮した。残渣をアセトニトリルから結晶化させて表題化合物 329 mg (収率 95%) を得た。

mp 59-61°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1.20-1.38 (2H, m), 1.40-1.70 (5H, m), 1.71-1.89 (2H, m), 2.26-2.43 (2H, m), 2.53 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m).

#### 参考例31

##### 1-(3-アミノプロピル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて参考例30と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率67%

mp 102-104°C

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.80 (5H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (4H, m), 2.72 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.75-2.90 (2H, m), 4.80 (2H, br), 7.20-7.50 (4H, m).

【0075】

#### 参考例32

##### N-ベンジル-3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-1-プロパンアミン

参考例30で得られた化合物 (500 mg, 2.15 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、ベンズアルデヒド (323 mg, 2.20 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液を0°Cで滴下し、室温で1時間攪拌した。この溶液に、0°Cで酢酸 (168 mg, 2.80 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、ついでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (593 mg, 2.80 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル/テトラヒドロフラン = 1/1 混合溶媒 (10 mL) を加え、不溶物をろ去した。母液を濃縮後、得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル~酢酸

エチル/メタノール = 4/1で溶出) で精製し表題化合物 (340 mg, 49%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.88 (10H, m), 2.35 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.52 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.78 (2H, s), 7.11-7.36 (10H, m).

#### 参考例33

4-([3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]アミノ)メチル)フェノール

4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 59% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20-2.00 (9H, m), 2.40 (2H, t like,  $J = 7.0$  Hz), 2.50 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.68 (2H, t like,  $J = 7.0$  Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.80-4.66 (2H, br), 6.57 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.10-7.31 (5H, m).

#### 参考例34

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(1-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

1-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.05-1.35 (2H, m), 1.37-1.93 (7H, m), 2.22 (1H, br s), 2.37 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.47 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.85-2.95 (2H, m), 4.24 (2H, s), 7.10-7.32 (4H, m), 7.39-7.57 (4H, m), 7.76-7.90 (2H, m), 8.09-8.13 (2H, m).

【0076】

#### 参考例35

3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)-N-(2-ナフチルメチル)-1-プロパンアミン

2-ナフトアルデヒドを用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 43% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.15-1.35 (2H, m), 1.40-1.93 (8H, m), 2.36 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.49 (2H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.70 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.95 (2H, s), 7.09-7.32 (5H, m), 7.40-7.51 (3H, m), 7.76-7.84 (4H, m).

参考例36

1-[3-(ベンジルアミノ)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物を用いて参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 48% (油状物)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.90 (6H, m), 2.06 (2H, td,  $J = 13.4, 4.4$  Hz), 2.33-2.52 (4H, m), 2.73 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.80-2.86 (2H, m), 3.80 (2H, m), 7.20-7.50 (9H, m).

参考例37

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(イソプロピルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とアセトンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 45%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.24 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-2.00 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 7.37 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.7$  Hz).

参考例38

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とシクロヘキサノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 58%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.40 (6H, m), 1.50-1.96 (10H, m), 2.08 (2H, td,  $J = 11.6, 4.4$  Hz), 2.38-2.60 (4H, m), 2.77-2.92 (4H, m), 2.80-3.40 (1H, b

r), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.8 Hz).

【0077】

#### 参考例39

4-(4-クロロフェニル)-1-[3-(シクロペンチルアミノ)プロピル]-4-ピペリジノール

参考例31で得られた化合物とシクロペンタノンを用いて、参考例32と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 57%.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.40-2.20 (13H, m), 2.30-2.60 (2H, m), 3.00-3.60 (8H, m), 5.62 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.50 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.06 (1H, br s).

#### 参考例40

4-ベンジル-1-(3-クロロプロピル)ピペリジン

4-ベンジルピペリジン (100 mg, 0.57 mmol) の N,N'-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、1-クロロ-3-ヨードプロパン (117 mg, 0.57 mmol)、続いて、トリエチルアミン (58 mg, 0.57 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた油状物をカラムクロマトグラフィー (塩基性アルミナ 活性度III, 50 g, 酢酸エチル/N-ヘキサン = 1/20で溶出) で精製し表題化合物 (86 mg, 60%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  1.15-2.05 (9H, m), 2.43 (2H, t, J = 7.0Hz), 2.53 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.80-3.00 (2H, m), 3.58 (2H, t, J = 6.6Hz), 7.12-7.33 (5 H, m).

#### 参考例41

N-[3-(4-ベンジル-1-ピペリジニル)プロピル]-2-インダンアミン

参考例40で得られた化合物 (755 mg, 3 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、2-アミノインダン (266 mg, 2 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 溶液及びトリエチルアミン (304 mg, 3 mmol) を加え、80℃で 5 時間加熱攪拌した。溶媒

を減圧濃縮後、残さをカラムクロマトグラフィー（塩基性アルミナ 活性度III, 60 g, 酢酸エチルで溶出）で精製し表題化合物（150 mg, 22%, 油状物）を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.10-1.32 (2H, m), 1.38-1.88 (8H, m), 2.36 (2H, t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ ), 2.51 (2H, d,  $J = 6.8\text{ Hz}$ ), 2.67-3.00 (6H, m), 3.16 (2H, dd,  $J = 15.4, 7.0\text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, qui.,  $J = 7.0\text{ Hz}$ ), 7.12-7.32 (9H, m).

【0078】

#### 参考例42

[1-(3-アニリノ-2-ヒドロキシプロピル)-4-ピペリジニル]-(4-フルオロフェニル)メタノン

(4-フルオロフェニル) (4-ピペリジニル)メタノン 塩酸塩 (1.05 g, 4.3 mmol) を酢酸エチル (50 mL) 及び1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) の混液に加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル (30 mL) に溶解し、N-(2-オキシラニルメチル)アニリン (700 mg, 4.7 mmol) を加え、24時間加熱還流した。冷却後、反応液を減圧濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（シリカゲル 100 g, 酢酸エチル/メタノール = 9/1）で精製し、表題化合物 (510 mg, 33%, 油状物) を得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.57-1.86 (4H, m), 2.11-2.52 (4H, m), 2.86-3.33 (5H, m), 3.78-3.81 (1H, m), 4.62-4.64 (1H, m), 5.64 (1H, br), 6.47-6.60 (3H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.29-7.37 (2H, m), 8.02-8.09 (2H, m).

#### 参考例43

5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸

イタコン酸 (25 g, 190 mmol) にアニリン (18 g, 190 mmol) を加え、 $150^\circ\text{C}$  で1時間加熱還流させた。冷却後、得られた粗結晶をメタノール (200 mL) にて再結晶して表題化合物 (35 g, 90%) を得た。

mp  $188-189^\circ\text{C}$  (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60-2.86 (2H, m), 3.20-3.50 (1H, m), 3.92-4.10 (2H, m), 7.14 (1H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.37 (2H, t,  $J = 7.6\text{ Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J =$

7.6 Hz), 12.80 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $C_{11}H_{11}NO_3$ : C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.34; H, 5.53; N, 6.91.

【 0 0 7 9 】

#### 参考例44

##### 1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

ベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 76%.

mp 192-193°C (メタノール).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.69-2.92 (2H, m), 3.14-3.30 (1H, m), 3.43-3.59 (2H, m), 4.39 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 14.6$  Hz), 7.19-7.38 (5H, m), 10.29 (1H, br s).

Anal. Calcd for  $C_{12}H_{13}NO_3$ : C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.80; H, 5.84; N, 6.48.

#### 参考例45

##### 1-シクロヘキシル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

シクロヘキシルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 62%.

mp 186-187°C (メタノール-ジエチルエーテル).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.00-1.77 (10H, m), 2.34-2.57 (2H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 3.30-4.00 (4H, m).

#### 参考例46

##### 1-ブチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

N-ブチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 67% (油状物).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.23-1.59 (4H, m), 2.64-2.88

(2H, m), 3.19-3.40 (3H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 7.20-7.60 (1H, br).

参考例47

5-オキソ-1-フェネチル-3-ピロリジンカルボン酸

フェネチルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 60%.

mp 185-186°C (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.54-2.88 (4H, m), 3.05-3.21 (1H, m), 3.40-3.62 (4H, m), 7.19-7.40 (5H, m), 7.70-8.20 (1H, br).

【0 0 8 0】

参考例48

5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)-3-ピロリジンカルボン酸

3-フェニルプロピルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 51%.

mp 88-90°C (酢酸エチル).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78-1.93 (2H, m), 2.57-2.80 (4H, m), 3.09-3.69 (5H, m), 7.15-7.32 (5H, m), 8.34 (1H, br s).

参考例49

1-(4-メトキシベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-メトキシベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 83%.

mp 153-155°C (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.61-2.86 (2H, m), 3.08-3.24 (1H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 14.2$  Hz), 6.82-6.89 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.50-9.00 (1H, br).

参考例50

5-オキソ-1-(4-ピリジルメチル)-3-ピロリジンカルボン酸

4-(アミノメチル)ピリジンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 15%.

mp 190-191℃ (水-メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.25-2.71 (2H, m), 3.15-3.57 (3H, m), 4.36 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.47 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.23 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz), 8.53 (2H, d,  $J$  = 5.6 Hz).

#### 参考例51

##### 1-(4-フルオロベンジル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

4-フルオロベンジルアミンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 72%.

mp 142-143℃ (メタノール).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.64-2.88 (2H, m), 3.11-3.27 (1H, m), 3.41-3.57 (2H, m), 4.43 (2H, s), 6.97-7.32 (4H, m), 9.40-10.40 (1H, br).

【 0 0 8 1 】

#### 参考例52

##### 1-(シクロヘキシルメチル)-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸

(アミノメチル)シクロヘキサンを用いて参考例43と同様の反応と精製処理を行い表題化合物を得た。

収率 50%.

mp 96-97℃ (メタノール-ジエチルエーテル).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.80-1.32 (5H, m), 1.50-1.80 (6H, m), 2.66-2.89 (2H, m), 3.04-3.35 (3H, m), 3.55-3.73 (2H, m), 6.40-7.20 (1H, br).

#### 実験例

##### (1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5 ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Sams on らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996))



しているCCR5遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

5'-CAGGATCCGATGGATTATCAAGTGTCAAGTCCAA-3'と

5'-TCTAGATCACAAGCCACAGATATTTCTGCTCC-3'を

各25pmolずつ添加し、TaKaRa EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR反応をDNAサーマルサイクラー480 (パーキンエルマー) にて行った (反応条件: 95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、約1.0kbのDNA断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5遺伝子をクローニングした。

## (2) ヒトCCR5発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素XbaI (宝酒造) とBamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約1.0kbのDNA断片を回収した。そのDNA断片とXbaIとBamHIで消化した動物細胞用発現プラスミドpcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミドpCKR5を得た。

【0082】

## (3) ヒトCCR5発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現

10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5g/Lトリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキュベットに $8 \times 10^6$ 細胞と10μgのヒトCCR5発現用プラスミドpCKR5を加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960μF下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を50

0  $\mu$ g/ml になるように加えた 10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で懸濁し、 $10^4$  細胞/ml となるように希釈して 96 ウエルプレート（ベクトンディキンソン）に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。

次に、得られたジェネティシン耐性株を 96 ウエルプレート（ベクトンディキンソン）で培養した後、耐性株の中から CCR5 発現細胞を選択した。即ち、200 pM の [ $^{125}$ I] - RANTES（アマーシャム）をリガンドとして添加したアッセイバッファー（0.5% BSA, 20 mM HEPES（和光純薬, pH 7.2）を含むハム F12 培地）中で室温にて 40 分間結合反応を行い、氷冷した PBS で洗浄後、1 M NaOH を 50  $\mu$ l/ウエルで添加し攪拌して、 $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CHO/CCR5 株を選択した。

#### （4）CCR5 拮抗作用に基づく化合物の評価

96 ウエルマイクロプレートに  $5 \times 10^4$  細胞/ウエルで CHO/CCR5 株を播種し、24 時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物（1  $\mu$ M）含んだアッセイバッファーを各ウエルに加え、リガンドである [ $^{125}$ I] - RANTES（アマーシャム）を 100 pM になるように添加後、室温で 40 分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却した PBS で 2 回洗浄した。次に、200  $\mu$ l のマイクロシンチ-20（パッカード）を各ウエルに加え、トップカウント（パッカード）で放射活性を計測した。

【0083】

前記の方法に従って、試験化合物の CCR5 結合阻害率を測定した。結果を〔表 1〕に示す。

【表 1】

実施例番号	1.0mMにおける阻害率 (%)
1	57
8	24
13	40
17	22
38	82
52	76
62	67

本発明における化合物 (I) を有効成分として含有するCCR5拮抗剤 (例、HIV感染症予防治療剤、AIDS予防治療剤など) は、例えば、次のような処方によって製造することができる。

#### 製剤例

##### 1. カプセル剤

- |                     |       |
|---------------------|-------|
| (1) 実施例 51 で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース           | 70 mg |
| (3) 微結晶セルロース        | 9 mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム    | 1 mg  |

1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

【0084】

##### 2. 錠剤

- |                     |        |
|---------------------|--------|
| (1) 実施例 51 で得られた化合物 | 40 mg  |
| (2) ラクトース           | 58 mg  |
| (3) コーンスターチ         | 18 mg  |
| (4) 微結晶セルロース        | 3.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム    | 0.5 mg |

1錠 120mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和後、顆粒化する。これに残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

【0085】

【発明の効果】

本発明の式(I)で表される化合物又はその塩は優れたCCR5拮抗作用を有するので、人における種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

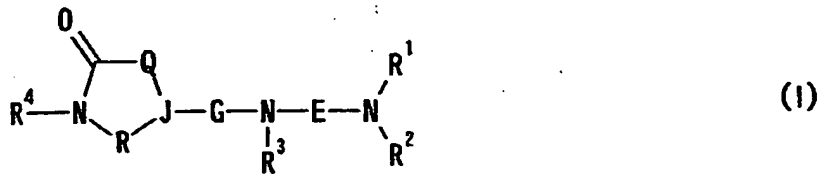
## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】優れたCCR5拮抗作用を示し、ヒト末梢血単核球細胞へのHIV感染、特にAIDSの予防・治療薬として有用な化合物を提供する。

## 【解決手段】式：

## 【化1】



(式中、 $R^1$ は炭化水素基を、 $R^2$ は炭素数2以上の炭化水素基を示し、また $R^1$ と $R^2$ が結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい環を形成してもよく、 $R^3$ は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $R^4$ は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、Eはオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、GはCOまたはSO<sub>2</sub>を、Jは窒素原子または置換基を有していてもよいメチン基を、QおよびRはそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC<sub>1-3</sub>鎖状炭化水素基を示す。)で表される化合物またはその塩。

## 【選択図】なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社